

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 73

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES AVEC UN SULFAMIDOTHIODIAZOL

2254 R. P.

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 16 JUILLET 1942

PAR

JACQUES-DANIEL SCHAAP

Né à Amsterdam, le 2 mars 1916

Ancien externe des hôpitaux de Paris

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. JANBON M., Professeur, *Président*.

HÉDON, Professeur.

BERT, Agrégé.

BOUCOMONT, Agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

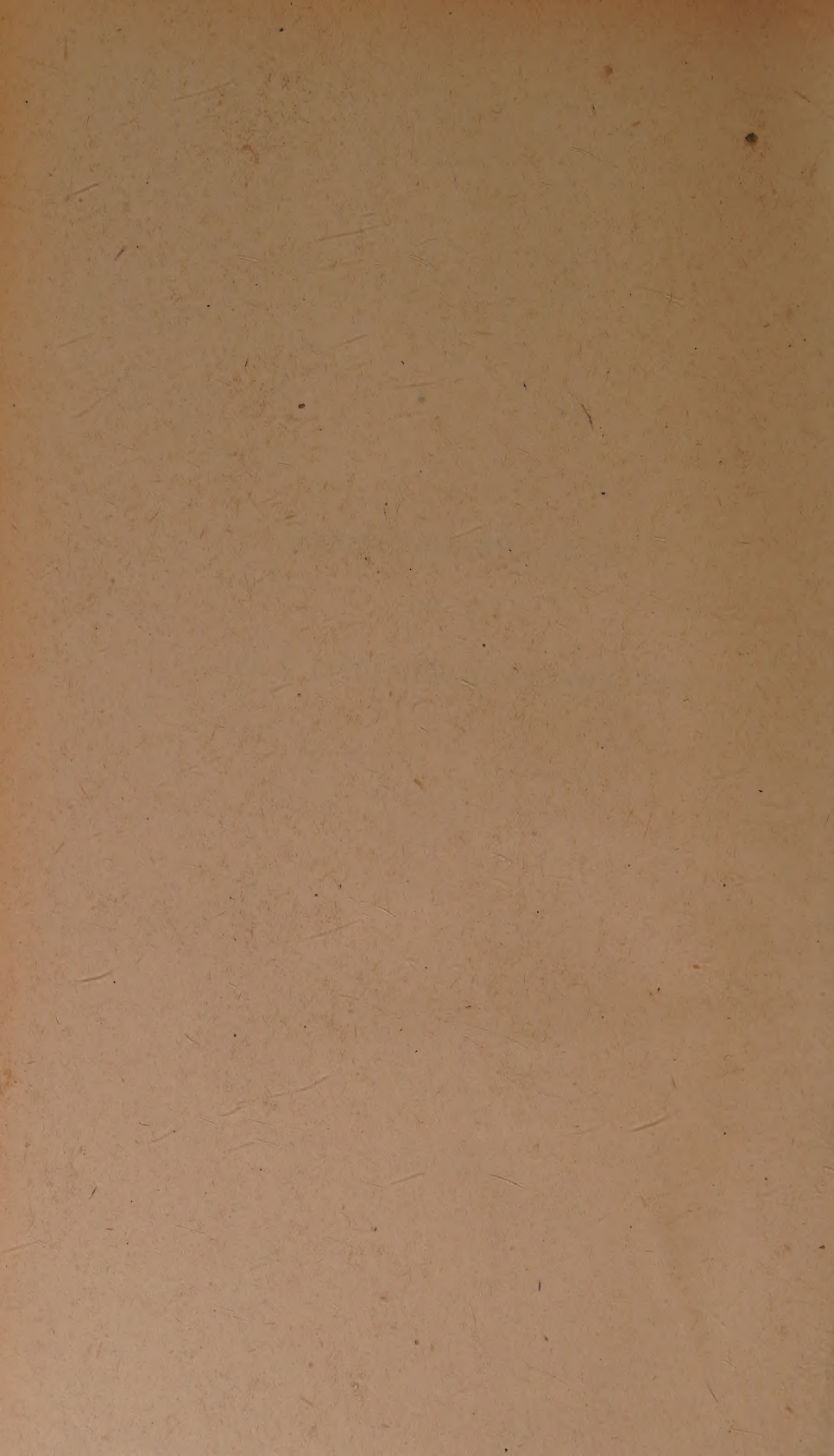
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1942

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

AVEC UN

SULFAMIDOTHIODIAZOL (2254 R. P.)



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 73

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES AVEC UN SULFAMIDOTHIODIAZOL

2254 R. P.

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 16 JUILLET 1942

PAR

JACQUES-DANIEL SCHAAP

Né à Amsterdam, le 2 mars 1916

Ancien externe des hôpitaux de Paris

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. JANBON M., Professeur, *Président*.
HÉDON, Professeur.
BERT, Agrégé.
BOUCOMONT, Agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie.....	MM. J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI.
Physiologie.....	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médéc. expériment.....	BAUMEL.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale.....	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	PUECH.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL.
Pathologie médic. et clin. propédeutique.....	BOULET.
Clinique médicale.....	L. RIMBAUD.
— — — — —	GIRAUD, <i>doyen</i>
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
— — — — —	RICHE.
Clinique obstétricale.....	P. DELMAS.
Clinique des maladies ment. et nerveuses.....	EUZIERE, <i>doyen hon</i>
Clinique des malad. des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	JEANBRAU.
Clinique gynécologique.....	LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.	TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie.....	LAUX.
Histologie.....	GRANEL.
Radiologie.....	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale.....	AIMES.

Professeurs honoraires

MM TÉDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES
GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT.

Chargés d'enseignements complémentaires

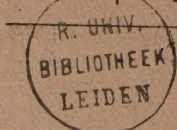
MM.		MM.	
Chimie.....	MONNIER, <i>agrégé.</i>	Clinique de la tuber- culose.....	VIDAL, <i>professeur.</i>
Microbiologie.....	CARRÈRE, <i>agrégé.</i>	Pathologie chir.....	MOURGUE- MOLINES, <i>agr.</i>
Histoire nat. médic.	HARANT, <i>agrégé.</i>	— — — — —	TRUC, <i>agrégé.</i>
Pharmacologie.....	HARANT, <i>agrégé.</i>	Chirurgie expérim.	GUIBAL, <i>agrégé.</i>
Pathologie médicale	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Médecine opérat...	ROUX, <i>agrégé.</i>
— — — — —	BERT, <i>agrégé.</i>	Accouchements...	CADERAS DE KERLEAU, <i>agr.</i>
Propédeutique méd.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Stomatologie.....	N.....
Clinique des malad. contagieuses.....	JANBON, <i>professeur.</i>		

Agrégés en exercice

MM.		MM.	
Médecine.....	P. RIMBAUD	Chirurgie.....	MOURGUE-
—	BOUCOMONT.	—	MOLINES.
—	BERT	—	GUIBAL.
—	LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	—	ROUX.
Chimie.....	MONNIER.	Urologie.....	TRUC.
Bactériologie.....	CARRÈRE.	Accouchements....	CADERAS
Histoire nat. médic.	HARANT.		DE KERLEAU

Examineurs de la thèse

MM. JANBON M., *professeur, présid.* | BERT, *agrégé*.
HEDON, *professeur.* | BOUCOMONT, *agrégé*.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

à qui je dois tout, et dont la vie
restera pour moi un exemple de
droiture et de bonté.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MA MÈRE, A MA FEMME

que j'unis dans un même sentiment
de tendresse.

A MA FILLE

A MON FRÈRE, A MA FAMILLE

A MA BELLE-FAMILLE

A MES AMIS

J.-D. S.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE PARIS

Stages : M. le Professeur P. CARNOT

M. le Professeur R. GRÉGOIRE (*in memoriam*)

M. le Professeur J. CATHALA

M. le Docteur HERSCHER.

M. le Professeur CADENAT

Externat : M. le Professeur P. MATHIEU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

M. le Professeur O. CROUZON (*in memoriam*)

M. le Docteur M. LEON-KINDBERG

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. HAGUENAU

qui fut un maître incomparable et à
qui je dois tant de ma formation
médicale et morale. Faible témoi-
gnage de ma profonde et respec-
tueuse admiration.

A M. LE DOCTEUR J. CRISTOPHE

dont l'enseignement et l'amitié me
furent si précieux. Qu'il soit assuré
de mon sincère dévouement.

A MES MAÎTRES DE CONFÉRENCE D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

J.-D. S.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

M. le Professeur MASSABUAU

M. le Professeur MARGAROT

M. le Professeur N. LAPEYRE

M. le Professeur P. DELMAS

M. le Professeur J. TERRACOL

A M. LE DOCTEUR J. CHAPTAL

CHARGÉ DE TRAVAUX PRATIQUES DE THÉRAPEUTIQUE

A LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

qui fut un guide bienveillant et précieux.
Témoignage de ma vive reconnaissance,

J.-D. S.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JANBON
PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE ET MATIÈRE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MONTPELLIER
CROIX DE GUERRE

Hommage respectueux de mon admiration.

J.-D. S.

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail inaugural, je voudrais remercier mon maître, le professeur JANBON, du grand honneur qu'il m'a fait en m'admettant à participer à ses recherches et d'y prendre une part active, ainsi que de la confiance qu'il m'a témoignée en me chargeant de cette étude.

La haute qualité de son enseignement, tout imprégné de la tradition de l'esprit de recherche objectif et de probité intellectuelle, l'appui moral que j'ai trouvé auprès de lui, ont fait pour moi de cette année, l'une des plus fructueuses et des plus agréables de ma vie d'étudiant.

Que M. le professeur JANBON trouve ici l'expression de la gratitude de son élève le plus fidèlement et respectueusement attaché.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance au docteur J. CHAPTAL pour l'intérêt qu'il a bien voulu me témoigner en de multiples circonstances et pour la sympathie qui émanait de ses conseils.

C'est un très grand honneur pour nous d'exprimer notre reconnaissance à MM. le professeur HÉDON et le docteur LOUBATIÈRES, pour le concours inestimable

qu'ils nous ont si spontanément apporté en vue de poursuivre les recherches entreprises à la clinique Pasteur. Nous sommes particulièrement touché de la grande faveur qui nous échoit de pouvoir collaborer dans une humble mesure à leurs travaux.

Je remercie M. le docteur P. LAZERGES de m'avoir, par ses conseils qualifiés, enseigné les méthodes et techniques de laboratoire.

Je remercie M. A. VEDEL, interne des Hôpitaux, de l'aide effective et spontanée trouvée auprès de lui pendant la durée de ces travaux.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES AVEC UN SULFAMIDOTHIODIAZOL (2254 R. P.)

INTRODUCTION

Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de retracer l'histoire de la thérapeutique sulfamidée : l'utilisation quotidienne de ces produits, les succès retentissants de cette chimiothérapie en font une des branches de la thérapeutique moderne les plus connues à ce point de vue.

Comme toute chimiothérapie, la sulfamidothérapie possède son champ d'action, dans lequel ses indications et contre-indications sont fixées. Des recherches de laboratoire se sont multipliées, tendant à modifier la structure chimique de ces corps ; elles tentent d'ouvrir aux sulfamidés des affections qui jusqu'ici se sont montrées résistantes à leurs attaques. Parmi ces laboratoires de recherche, la Société Rhône-Poulenc a préparé des composés organosoufrés nouveaux, possédant des propriétés antibactériennes plus vastes *in vitro*. Les sulfamidothiodiazols sont parmi les derniers nés de la liste déjà longue des corps sulfamidés : le 2254 R. P. est un des membres de cette famille. Il fut confié à notre maître, le professeur JANBON, afin de juger de ses propriétés thérapeutiques. Nous sommes particulièrement

sensibles à l'honneur qu'il nous a fait en nous chargeant de cette étude, et nous tenons encore une fois à l'assurer de notre reconnaissance pour la si bienveillante sollicitude dont il fit preuve à notre égard en guidant nos pas mal assurés.

L'étude thérapeutique du 2254 R. P. comportait une double série de recherches :

L'une, basée sur des constatations de laboratoire, ayant trait à la recherche d'une activité spécifique antityphoparatyphique du 2254 R. P.

L'autre, consistant à juger de la valeur anti-bactérienne polyvalente du produit, permettant ainsi de fixer la place que mérite d'occuper le 2254 R. P. dans le monde des sulfamides.

PLAN GÉNÉRAL

Première partie.

CHAPITRE PREMIER. — A) Composition et propriétés chimiques du 2254 R. P.

B) Travaux antérieurs.

CHAPITRE II. — Application thérapeutique du 2254 R. P. :

- I. — Posologie ;
- II. — Mode de prescription ;
- III. — Surveillance des sujets ;
- IV. — Procédés de dosages.

Deuxième partie. — *Application thérapeutique du*
2254 R. P. aux fièvres typhoïdes et para-
typhoïdes :

CHAPITRE PREMIER. — Avant-propos.

CHAPITRE II. — Rétrospective et ligne de conduite
générale de traitement.

CHAPITRE III. — Observations cliniques et commen-
taires.

CHAPITRE IV. — Les accidents thérapeutiques :

- A) Observations ;
- B) Interprétation clinique ;
- C) Interprétation étiologique ;
- D) Interprétation pathogénique.

CHAPITRE V. — Conclusion de la deuxième partie.

Troisième partie.

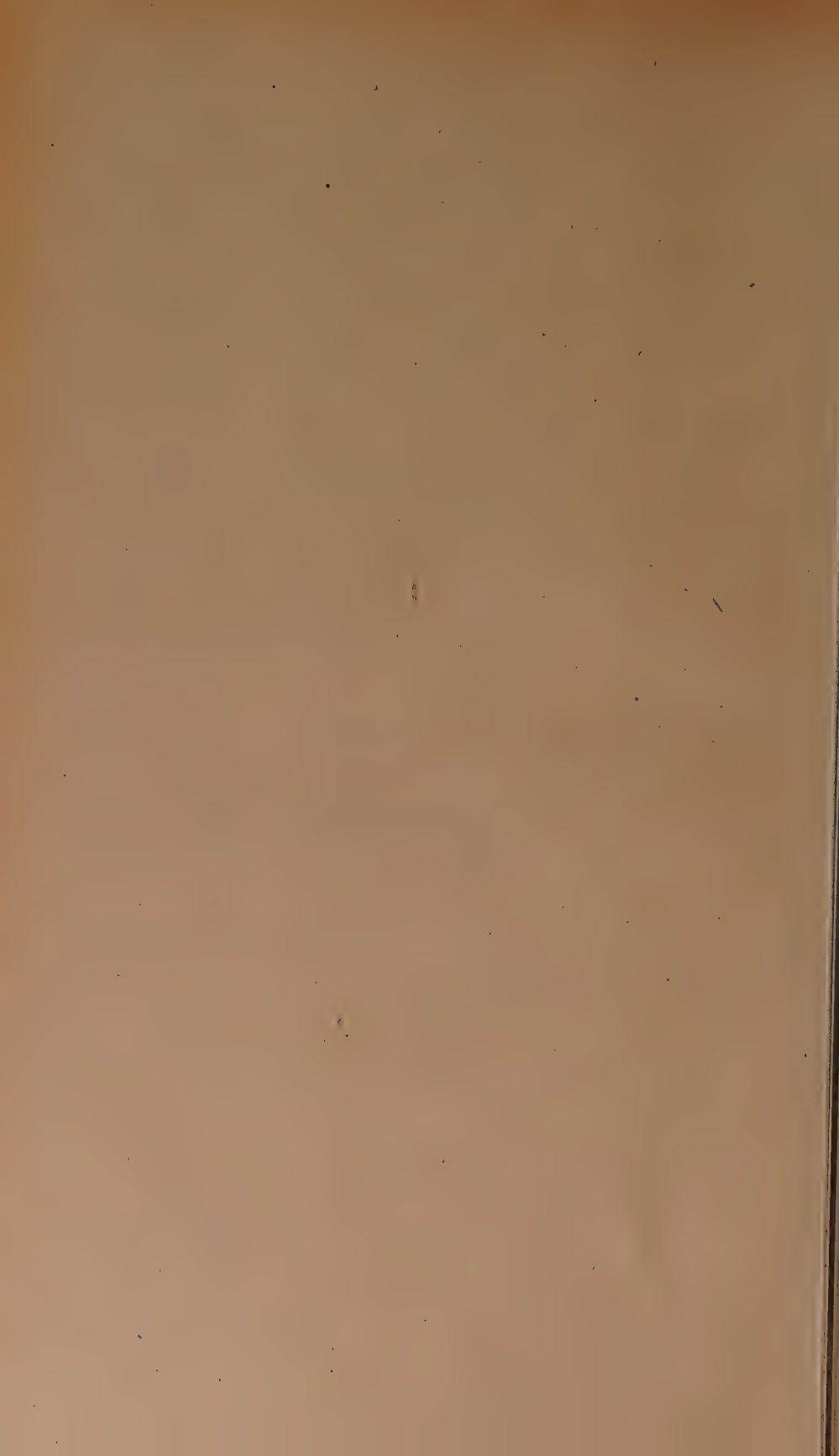
CHAPITRE PREMIER. — Introduction.

CHAPITRE II. — Applications thérapeutiques :

- I. — Affections rhino-pharyngées ;
- II. — Affections broncho-pulmonaires ;
- III. — Méningites suppurées ;
- IV. — Maladies éruptives ;
- V. — Mélitococcies.
- VI. — Affections urologiques ;
- VII. — Erysipèle.

CHAPITRE III. — Conclusion de la troisième partie.

Quatrième partie. — Conclusion générale.



PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

A. — Composition et propriétés chimiques du 2254 R. P.

Lé 2254 R. P. appartient à un groupe de corps sulfamidés dérivés de la para-amino-benzène-sulfamide par la substitution au groupe sulfamide d'un groupe thiodiazolé.

Ce groupe thiodiazol prend ainsi la place du noyau pyridine ou thiazol dans les formules du 693 M. B. ou du 2090 R. P.

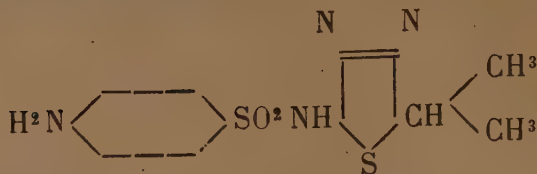
La formule générale des corps composant cette série de corps sulfamidés est représentée par celle du para-amino-benzène-sulfamidothiazol ou 2185 R. P.



L'on a obtenu à partir de ce corps des dérivés par greffe d'un noyau méthyl, éthyl, propyl, butyl, etc... Parmi cette série de dérivés le 2254 R. P. est le

para-amino-benzène-sulfamide-isopropyl-thiodiazol dont le vocable résumé est sulfa-isopropyl-thiodiazol ou encore V. K. 57 (Allemagne).

Sa formule développée est la suivante :



Ses propriétés chimiques sont celles que partagent tous les corps de ce groupe : présenté sous forme d'une poudre blanche, peu soluble dans l'eau. C'est un corps fortement acide, beaucoup plus que le 693 ou 2090. On a pu obtenir à partir de ses sels de soude des solutions à 10 p. 100 dont le *pH* varie entre 7,5 et 9,2, donc pratiquement neutres et bien tolérés. Ces solutions n'ont encore été utilisées que dans l'expérimentation de laboratoire.

B. — Travaux antérieurs

Ces corps relativement nouveaux, dont la préparation ne remonte qu'à l'année 1939, ne firent jusqu'ici que l'objet de travaux sporadiques dont nous n'avons trouvé que deux échos.

Une première publication de recherches eut lieu en Allemagne où le 2254 faisait partie d'une série d'expériences entreprises par VON KENNEL et KIMMIG [2] (1).

En France R.-L. MAYER consacre une série de travaux aux corps sulfathiodiazolés dans lesquels, cependant, le 2254 R. P. ne figure pas. A titre d'indication, nous rapporterons certaines de ses conclusions, qui, sans nous intéresser directement, touchent le produit d'assez près pour que nous puissions cependant en tirer d'utiles renseignements.

(1) Les chiffres placés entre [] reportent aux publications bibliographiques correspondantes.

De ses recherches sur la toxicité de ces produits, en étudiant leur action chez la souris, il conclut à la moindre toxicité des dérivés thiodiazolés. Cette toxicité, très faible sur les dérivés les plus simples, s'accroît à mesure que s'allonge la chaîne latérale ; elle est cependant toujours inférieure à celle de la sulfapyridine, égale et inférieure à celle du sulfathiazol (1).

La recherche du pouvoir bactériostatique *in vitro* des sulfathiodiazols fut également faite par R.-L. MAYER [1]. Certains chiffres obtenus par lui sont frappants.

C'est ainsi que la bactériostase sur le streptocoque n'est obtenue que par une solution à 1/10000 pour la sulfapyridine, alors que l'on obtient cette action par une solution à 1/100.000 de sulfathiodiazol.

Les pneumocoques subissent l'action bactériostatique aux taux minima suivants :

1/10.000 pour la para-amino-benzène-sulfamide ;

1/75.000 pour la sulfapyridine ;

1/100.000 pour le sulfathiazol, alors qu'il suffit d'une concentration de 1/250.000 de sulfathiodiazol pour observer le même effet.

La bactériostase des méningocoques A et B obtenue à 1/50000 pour le 1162 F., à 1/100000 pour le 693, est atteinte avec une solution de sulfathiodiazol au millionième.

Le staphylocoque insensible *in vitro* au 693, subit l'action de bactériostase à 1/2000, jusqu'à 1/4000 pour le dérivé propylé du sulfathiodiazol.

Il résulterait, de la vue de ces chiffres, la conclusion à une activité bactériostatique très sensiblement supé-

(1) Le 2254 R. P. s'est montré deux fois moins toxique que le 693 ou le 2090 R. P.

rieure à celle des dérivés pyridinés, toujours au moins égale à celle du dérivé thiazolé.

Ces mêmes constatations encourageantes étaient confirmées *in vivo* sur la souris, et donnaient des résultats tout aussi probants. Activité toujours supérieure à celle du Dagénan, et ceci d'autant plus que l'on s'élevait dans la chaîne des dérivés. Cette action était due également aux concentrations supérieures obtenues dans le sang par la répétition des doses.

Au terme de ses recherches, MAYER concluait à la faible toxicité des thiodiazols, à la polyvalence de leur action *in vitro*, confirmée *in vivo*, et qu'il jugeait supérieure à celle des sulfamides couramment employés.

Nous répétons que ces recherches n'intéressaient pas le 2254 R. P., mais un dérivé propylé très proche du corps dont nous poursuivons l'étude.

Simultanément à ces travaux, l'action bactériostatique du 2254 R. P. était mise en évidence aux laboratoires Rhône-Poulenc (1), avec une électivité particulière pour les bacilles typhiques et paratyphiques ainsi que sur les mélitocoques, à des concentrations de l'ordre de 1/5.000 à 1/10.000 et même 1/20.000.

En conséquence, nous avons été amenés à rechercher *in vivo* la confirmation de ces constatations de laboratoire, et à mettre en évidence un pouvoir spécifique anti-typho-paratyphique du 2254 R. P.

(1) Ces travaux nous furent communiqués tardivement, nous y notons cependant que le 2254 R. P. s'y montra *in vitro* cinq à dix fois plus actif que le 693 sur le pneumocoque; égal au 693 sur les méningo A. et B.; cinq fois plus actif sur le méningo C.; vingt-cinq fois plus actif sur le streptocoque hémolytique. Son efficacité est égale ou cinq fois inférieure à celle du 693 sur le gonocoque. Enfin il fut cinq fois plus actif que le Dagénan sur des souches de staphylocoques en milieu urinaire.

CHAPITRE II

APPLICATION THÉRAPEUTIQUE DU 2254 R. P.

I. — POSOLOGIE ⁽¹⁾

Le 2254 R. P. étant un corps de fabrication et d'utilisation toute récente, ce n'est tout d'abord qu'empiriquement qu'il fut possible d'en fixer la posologie.

Ignorant tout du métabolisme général du produit, il fallait, par des essais successifs, préciser le rapport entre la quantité de sulfamide absorbée et les concentrations obtenues *in vivo*. Comme dans toute sulfamidothérapie, il fallait obtenir dans les humeurs une concentration supérieure à la concentration minima efficace, au-dessous de laquelle il n'y a pas d'effet de bactériostase à espérer. Nous rappellerons que cette dose a été fixée en moyenne à 0,04 grammes par litre.

Une fois la dose minima fixée, restait encore à trouver la dose utile efficace, et la dose toxique à ne pas atteindre.

Se conformant à la posologie des sulfamides d'usage courant, maintenant codifiée dans ses grandes lignes, M. le professeur JANBON adopta des doses variant avec l'âge du sujet, son poids, la gravité de la maladie en cours.

(1) Le 2254 R. P. est présenté sous forme de cachets ou de comprimés dosés à 0 gr. 50.

Les doses auxquelles furent soumis nos sujets varièrent entre 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par kgr. de poids.

A la lumière de notre expérimentation, longue d'une année, il nous est apparu : que l'on obtenait avec le 2254 R. P. des concentrations sulfamidées sanguines et urinaires bien supérieures à celles obtenues à dose égale avec les sulfamides d'usage courant, et ce très tôt après l'administration de la dose d'attaque. Une dose d'attaque de 2 grammes permet en effet d'obtenir dans le sang un taux de sulfamidémie supérieur au taux minima efficace de 0,040 pour mille à la fin de la première heure.

Il semble que les doses de 2254 inférieures à 5 grammes par jour n'aient pas donné de résultats thérapeutiques sensibles, lorsque cette dose était administrée dans les premiers jours.

Les doses optima semblent se placer entre 6 et 8 grammes par jour, ce qui correspond pour un adulte de poids moyen de 0,10 à 0,15 par kilogramme de poids. Cependant nous avons pu donner jusqu'à 10 grammes et même 12 grammes par jour à certains de nos sujets sans aucun trouble d'intolérance, mais à la condition primordiale de les administrer à des sujets porteurs d'une affection *localisée* sans *altération grave* de l'état général, ou d'une affection générale avec bonne conservation de cet état général.

L'exposé de nos observations viendra en apporter la preuve. En définitive, nous avons adopté une posologie variant entre 0 gr. 10 à 0 gr. 15 par kilogramme de poids sans incident d'aucune sorte. Les doses supérieures ne furent bien tolérées que dans les affections locales, elles furent génératrices d'accidents particuliers

chez nos malades à l'état général fortement altéré, et en particulier chez nos sujets atteints de fièvre typhoïde.

II. — MODE DE PRESCRIPTION DU 2254 R. P.

La prescription du 2254 R. P. devait obéir, pour être efficace et innocive, aux règles générales de prescription des corps organo-soufrés ; elle permettait ainsi de juger le produit sur l'épreuve thérapeutique, en lui donnant les atouts nécessaires à la réussite.

Un premier temps consistait à fixer la dose à fournir par jour, celle-ci variant, nous l'avons vu, entre 6 grammes à 8 ou 10 grammes selon les cas.

Une dose d'attaque supra-maximale de 2 ou 3 grammes en une fois, indépendante de la posologie fixée, tenait lieu de départ ; elle permettait ainsi d'obtenir une concentration sanguine suffisante dès la première heure donc : posologie massive et d'emblée massive.

Le reste de la dose était administré en fractions de 0 gr. 50 toutes les deux heures, en tenant compte le moins possible du repos nocturne.

La durée du traitement fut fort variable : souvent prolongée dans les premiers temps de l'expérimentation, elle dura alors de 12 à 14 jours, le produit étant alors administré à doses décroissantes. La diminution rapide du taux de la sulfamidémie avec l'abaissement des doses nous fit finalement adopter la posologie suivante : 6 ou 8 grammes par jour répétés pendant dix jours, en ne diminuant les doses qu'en cas d'incidents thérapeutiques. Cette façon de prescrire avait l'avantage de fournir aux humeurs un apport constant de sulfamide et de maintenir leur concentration à

un taux suffisamment élevé, cela pendant une durée telle que l'effet thérapeutique, s'il devait se produire, pouvait être espéré avec le maximum de chances. La suspension du traitement au dixième jour se justifiait par le fait qu'un effet thérapeutique non obtenu dans ce délai ne devait plus être escompté, la poursuite du traitement devenant alors inutile et peut-être dangereuse. Telle fut la ligne de conduite adoptée chez nos sujets typiques.

Quant à la prescription adoptée dans la partie de nos recherches sur la polyvalence du produit, elle dépendait avant tout de la gravité et de la nature de l'affection en cause, et elle était interrompue le plus tôt possible après la défervescence thermique, avec une posologie dégressive.

Nous avons également évité tout traitement discontinu ; deux fois cependant cette règle fut transgressée, et la reprise thérapeutique fut, chaque fois, marquée par un incident.

Nos sujets furent soumis à une hydratation constante, mais non excessive. L'on évita toute chimiothérapie associée.

L'alcalinisation des sujets était inutile, la consommation du produit ne provoquant aucun des troubles que l'on rencontre avec tant de fréquence au cours de la sulfapyridinothérapie.

Enfin, des conjonctures imprévues devaient en dernier ressort modifier notre ligne de conduite, et nous obligèrent à fournir des glucides en quantités appréciables à nos sujets.

Le corrolaire qu'exige toute thérapeutique nouvelle et qui s'imposait chez nos sujets, consiste en la surveillance des sujets traités.

III. — LA SURVEILLANCE DES SUJETS EN TRAITEMENT

Cette surveillance des malades en cours de traitement fut mise en application sur deux plans : l'un clinique, l'autre au laboratoire. Elle avait pour but :

a) d'apprécier les modifications apportées à la maladie en cours par l'institution du traitement, nous permettant ainsi d'en juger et d'en enregistrer les résultats ;

b) de mettre en parallèle les phénomènes cliniques et leurs traductions humorales ;

c) d'éviter, en les prévenant, les incidents ou accidents qui peuvent émailler toute chimiothérapie ;

d) de suivre la tendance évolutive des accidents, lorsque ceux-ci se produisaient. Le dosage de la sulfamide dans les liquides biologiques traça souvent notre conduite en ces circonstances, et fut d'un utile appoint ;

e) de préciser l'étiologie et le mécanisme des accidents thérapeutiques.

Sur le plan pratique, cette surveillance fut ainsi conçue :

1° *Sur le plan clinique.* — En dehors de la température, du pouls, de l'état général, tests sur lesquels nous pouvions suivre l'influence thérapeutique, l'on recherchait particulièrement tout signe d'intolérance, d'intoxication, tout symptôme atypique. Enfin une hydratation soutenue permettait une diurèse convenable.

2° *Au laboratoire.* — Nous avons personnellement maintenu cette surveillance par le contrôle quotidien du transit sulfamidé qui comprenait :

a) *L'étude des bilans sulfamidés.* — Un prélèvement quotidien des urines dans lequel nous dosions le taux de la sulfamide, nous permettait chaque jour de contrôler la bonne tenue de l'élimination du produit, en établissant chaque matin le rapport $\frac{\text{sulfamide éliminée}}{\text{sulfamide absorbée}}$

Ce dosage quotidien nous permettait en fin de traitement de fixer le taux d'élimination et de dépister ainsi l'éventualité d'une fixation par l'organisme, génératrice possible d'accidents tardifs. En général, le taux d'élimination varia chez nos sujets de 40 à 52 p. 100.

b) *L'étude de la concentration sanguine.* — Menée de front avec celle des bilans sulfamidés, elle permettait :

— de contrôler le maintien de la sulfamidémie à un taux supérieur au taux minimum efficace ;

— de prévoir à temps l'éclosion d'accidents, en cas d'une sulfamidémie trop élevée, alors que l'élimination urinaire se montrait par trop insuffisante ;

— de se faire une idée du degré de toxicité du produit et de son pouvoir de tolérabilité.

c) *L'étude de la fixation tissulaire dans les tissus.* — Les travaux nombreux de notre maître, le professeur JANBON, ont, depuis quelques années, mis clairement en lumière le rôle majeur joué par les tissus dans le comportement des produits sulfamidés dans l'organisme. Ces travaux ont montré l'importance de cette fixation de la sulfamide sur les tissus pendant le traitement, dans la pathogénie des échecs thérapeutiques et des sulfamido-résistances. Nous devons, par le dosage tissulaire de la sulfamide, rechercher l'éventualité de ces phénomènes de blocage, afin d'en tenir compte dans l'appré-

ciation des résultats thérapeutiques, afin également d'y pallier par l'épreuve du déblocage libérant la sulfamide fixée, la rendant à la circulation, lui permettant d'exercer son pouvoir anti-bactérien [4-5-7]. Nous avons eu l'occasion (rare il est vrai avec ce produit) d'assister à ce phénomène ; le plus souvent la résolution fut spontanée, quelquefois cependant l'injection de Rouge congo à 1 cm³ 5 p. 100 par voie intra-veineuse ou de Rose bengale mit fin rapidement au phénomène.

Autre rôle important joué par les tissus dans le métabolisme des sulfamides : la rétention tissulaire de la sulfamide. Après le traitement, elle est la cause première des accidents toxiques tardifs observés au cours de la sulfamidothérapie, en particulier des accidents sanguins. Elle est une des causes d'accident au cours des reprises de traitement [7].

Tout ceci justifie amplement la surveillance de la sulfamide tissulaire. Nous nous adressons en l'occurrence au tissu le plus accessible, à la moelle sternale [6].

Dans l'étude que nous entreprenions, la ponction sternale, geste aujourd'hui bien courant, mais difficile à faire accepter avec la fréquence voulue par nos sujets, était cependant un geste prudent, logique, instructif.

d) *Le dosage de la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien* fut en quelques cas un moyen complémentaire d'investigation. Il ne fut pratiqué que lorsqu'il s'imposait.

e) *L'étude des composants normaux du sang*, nécessaire au cours de toute sulfamidothérapie, portait en premier lieu sur la réserve alcaline, l'azotémie, le chlore globulaire et plasmatique. Elle porta secondairement sur la glycémie. Nous aurons l'occasion au cours

de ce travail de revenir à plus d'une reprise sur cette notion.

f) *La numération globulaire et l'étude de la formule sanguine* s'est, elle aussi, imposée comme une des explorations primordiales à mettre en œuvre au cours de la sulfamidothérapie. Elle fut pratiquée aussi souvent que possible.

Cette surveillance de nos sujets fut poursuivie, non seulement au cours du traitement, mais elle fut prolongée jusqu'à disparition totale de la sulfamide dans les urines.

Ainsi par le groupement de ces multiples sondages, nous avons entouré nos sujets du maximum de sécurité, nous avons également pu suivre dans le milieu biologique ce que nous constatons cliniquement. Si, parfois, nous n'avons pas su en tirer tout l'enseignement nécessaire, d'autres fois, au contraire, les constatations qui nous furent dévoilées nous orientèrent avec succès sur des notions intéressantes et nouvelles.

Nous exposerons ci-dessous la méthode et la technique de dosage dont l'emploi quotidien permit cette surveillance.

Ayant ainsi fixé les notions générales appliquées au cours de nos expérimentations, nous passerons à l'étude clinique proprement dite, et nous développerons, en les discutant, les phénomènes que nous avons eu l'occasion d'y rencontrer.

IV. — LES PROCÉDÉS DE DOSAGE

Les procédés de dosage du 2254 R. P. sont en tous points comparables à ceux adoptés pour le dosage des

autres corps sulfamidés. Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de rappeler les différentes méthodes préconisées depuis MARSCHALL, et qui toutes reposent sur le même principe. Pour notre part, nous avons, au cours de notre expérimentation, utilisé la méthode mise au point par PAGET, qui nous semble la plus simple et paraît donner les résultats les plus constants [8].

1° *Principe de la méthode.* — Il consiste à obtenir par diazotation du groupement aminé par l'acide nitreux, un diazoïque qui, secondairement, par copulation avec un phénol ou une amine, mène à la production d'un azoïque coloré, dont la coloration sera proportionnelle à la quantité d'amine diazoté, par suite à la quantité de sulfamide à doser. Le chiffre de mesure sera obtenu par comparaison avec une gamme, montée à partir d'une solution étalon du produit sulfamidé. Rappelons que la sulfamide, dans son transit *in vivo*, subit une acétylation qui transforme une partie de la sulfamide en un dérivé conjugué non dosable directement. Seule la sulfamide libre, non acétylée, peut ainsi être dosée. C'est par une hydrolyse à chaud que l'on transformera le dérivé acétylé en sulfamide libre, alors dosable. On obtient ainsi un chiffre correspondant à la sulfamide totale. Il suffira alors d'établir l'équation suivante :

Sulfamide conjuguée = sulfamide totale — sulfamide libre.

2° *Matériel de dosage.* — L'équipement de laboratoire pour le dosage des sulfamides est des plus simples et ne nécessite que le matériel de verrerie courante : tubes à essai, tubes en pyrex, éprouvettes graduées, pipettes.

3° *Réactifs et produits employés.* — Ils comprennent :

- a) une solution pure du produit sulfamidé à doser, 0,10 p. 1000 ;
- b) eau distillée en quantité suffisante ;
- c) solution à 20 p. 100 d'acide trichloracétique ;
- d) solution à 1 p. 1000 de nitrite de soude ;
- e) solution à 10 p. 100 d'urée ;
- f) solution à 1 p. 100 de thymol dans la soude ;
- g) lessive de soude normale ;
- h) acide chlorhydrique à 1/10.

4° *Technique de dosage.* — Elle diffère selon le liquide auquel elle s'adresse.

Le dosage en lui-même comporte trois temps :

- Confection de la gamme étalon ;
- Dosage de la sulfamide libre ;
- Dosage de la sulfamide totale.

Deux points sont importants à préciser ; la méthode étant une méthode colorimétrique, la comparaison de la gamme étalon et de la solution à doser doit se faire sur les mêmes quantités de liquide total et dans des tubes de calibre égal. La coloration obtenue est particulièrement instable, aussi doit-on faire les dosages en série, avec une gamme étalon fraîchement préparée.

A. — Dosage de la sulfamide dans les urines

a) *Sulfamide libre.* — Prendre un tube à essais, y verser successivement :

- 1 cm³ d'urine pure ou diluée, selon la concentration en sulfamide ;
- 6 ou 7 cm³ d'eau (chiffre à fixer une fois pour toutes pour les dosages d'une même série) ; agiter ;

1 cm³ d'acide trichloracétique à 20 p. 100 ; laisser reposer trois minutes ;

1 cm³ de nitrite de soude à 1 p. 1000 ; agiter ; laisser reposer trois minutes ;

2 cm³ d'urée à 10 p. 100 ; agiter ; laisser reposer cinq minutes ;

5 cm³ de thymol sodique à 1 p. 100. Comparer à la gamme.

On obtient une coloration jaune-orangée proportionnelle à la quantité de sulfamide contenue dans 1 cm³ d'urine dosée.

b) *Sulfamide totale*. — Il faut au préalable hydrolyser le dérivé acétylé. Verser dans un tube en pyrex :

1 cm³ d'urine pure ou diluée, selon la concentration en sulfamide ;

2 cm³ d'acide chlorhydrique à 1/10 ;

Mettre à l'ébullition pendant une demi-heure puis :

Neutraliser l'acide chlorhydrique par une lessive de soude normale ;

Compléter par de l'eau distillée jusqu'au niveau fixé antérieurement ;

Doser comme pour la sulfamide libre.

B. — Dosage de la sulfamide dans le sang

On dose dans le sérum. Il faut auparavant débarrasser le sérum de ses albumines. Pour ce faire, on le précipite par l'acide trichloracétique à 20 p. 100.

Premier temps.

Verser dans un verre :

- un volume de sérum sanguin (selon quantité disponible) ;
- trois volumes d'eau distillée ;
- un volume d'acide trichloracétique.

Agiter et filtrer. Le filtrat ainsi obtenu est un liquide clair qui contiendra pour un volume :

- 1/5 de sérum ;
- 3/5 d'eau ;
- 1/5 d'acide trichloracétique.

Deuxième temps.

a) *Dosage de la sulfamide libre.* — Verser dans un tube :

1 cm³ ou 2,5 cm³ de filtrat (selon le taux de la sulfamidémie) ;

4/5 de la quantité de filtrat utilisée, d'acide trichloracétique, ce qui fait qu'au total on obtient 1 cm³ d'acide trichloracétique ;

Compléter à la quantité fixée par de l'eau distillée ;

Agiter, laisser reposer trois minutes ;

Terminer le dosage comme pour l'urine.

b) *Dosage de la sulfamide totale.* — Verser dans un tube en pyrex :

1 cm³ ou 2 cm³ 5 de filtrat (selon le taux de la sulfamidémie) ;

2 cm³ d'HCl 1/10 ;

Mettre au bain-marie à l'ébullition pendant une demi-heure ;

Neutraliser par lessive de soude ;

Verser de l'acide trichloracétique (4/5 de la quantité de filtrat) ;

Compléter par de l'eau distillée ;
Terminer le dosage comme pour l'urine.

C. — Dosage de la sulfamide dans la moelle sternale

La technique est en tous points semblable à celle employée pour le sang. En général, 1 cm³ de filtrat suffit.

D. — Dosage de la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien

On peut indifféremment utiliser deux procédés :

a) Même technique que sur l'urine, en utilisant 1/2 cm³ de liquide.

b) Même technique que sur le sang après précipitation par l'acide trichloracétique et filtration. Cette méthode nous semble préférable pour les liquides riches en albumine.

E. — Confection de la gamme étalon

Prendre six tubes à essais.

Verser dans chaque tube une quantité croissante de la solution titrée pure.

Compléter par de l'eau distillée, afin d'obtenir dans chaque tube la même quantité de liquide, de la façon suivante :

	Solution étalon	Eau
Premier tube	1/10 cm ³	7 cm ³ 9
Deuxième tube	2/10 cm ³	7 cm ³ 8
Troisième tube	3/10 cm ³	7 cm ³ 7
Quatrième tube	4/10 cm ³	7 cm ³ 6
Cinquième tube	5/10 cm ³	7 cm ³ 5
Sixième tube	6/10 cm ³	7 cm ³ 4

Ajouter dans chaque tube :

- 1 cm³ d'acide trichloracétique. Repos 3 minutes ;
 - 1 cm³ de nitrite de soude. Agiter. Repos 3 minutes ;
 - 2 cm³ d'une solution d'urée à 10 pour 100. Agiter.
- Repos 5 minutes ;
- 5 cm³ de thymol sodique.

F. — Dosage proprement dit

Il se fait, par comparaison de la coloration obtenue dans le tube contenant le liquide biologique, avec le tube de la gamme de teinte comparable. Rappelons que la coloration jaune orangée ainsi obtenue est proportionnelle à la quantité de sulfamide contenue dans le liquide à doser, donc à la quantité de sulfamide contenue dans le tube à essai. Rappelons que la solution étalon est dosée à 0,10 pour 1000, donc : 1/10 de cm³ de cette solution correspond à 1/100 de milligramme par litre.

Si donc 1 cm³ d'urine donne une coloration identique au tube I, il contient donc 1/100 de milligramme, ce qui fait 10 milligrammes par litre d'urine.

Si 1 cm³ de filtrat donne une coloration identique au tube I, on saura que 1/5 de cm³ de sang contient 1/100 de milligramme de sulfamide d'où 1 litre de sang con-

tiendra $\frac{1 \times 5000}{100} = 50$ milligrammes de sulfamide par litre.

Si la coloration obtenue correspond à un autre tube de la gamme étalon, ce taux correspondant sera multiplié par le chiffre numéro d'ordre du tube étalon dans la gamme.

DEUXIÈME PARTIE

APPLICATION THERAPEUTIQUE DU 2254 R. P. AUX FIÈVRES TYPHOIDES ET PARATYPHOIDES

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Au début de cette deuxième partie, nous tenons avant tout à préciser dans quel esprit a été conçu cet essai de thérapeutique sulfamidée sur la fièvre typhoïde.

Notre intention n'a jamais été d'établir les bases d'une nouvelle forme de traitement des fièvres typho-paratyphiques, ni d'imposer, par la révélation d'observations sensationnelles, une thérapeutique qui modifiât du tout au tout le pronostic, l'évolution et même l'allure clinique de ces affections, comme la sulfamidothérapie l'a fait, par exemple, pour les méningites purulentes ou l'érysipèle. Nous nous proposons uniquement d'exposer, sans parti pris, les résultats que nous a donné une année d'essais thérapeutiques sur les fièvres typhoïdes. Le but de ce travail ne constitue qu'une sorte de compte rendu objectif de recherches qui n'en sont encore qu'à l'étape préliminaire, dont les bases ne sont pas encore solidement établies, et qui ne doivent encore être considérées que sur le plan de l'expérimentation clinique.

Comme il est de règle en clinique, une thérapeutique nouvelle donne lieu à des hésitations, à des faux pas, à des erreurs. On ne peut en effet obtenir de bon rendement d'un instrument thérapeutique que si, par une utilisation prolongée, l'on acquiert dans son maniement la souplesse nécessaire. A chaque cas particulier on pourra alors opposer la conduite susceptible d'obtenir le maximum de chances de succès, ainsi que le minimum de risque.

En conséquence, nous obéirons dans la présentation de nos malades à l'ordre chronologique dans lequel ils furent traités à la clinique des maladies contagieuses. Ceci afin de montrer les étapes par lesquelles passèrent nos recherches, et comment des notions nouvelles nous sont apparues au fur et à mesure que cette expérimentation avançait dans le temps.

Ce n'est qu'une fois cet exposé d'observations terminé, que dans un chapitre final, nous tâcherons d'analyser les faits observés, d'en faire une synthèse et d'en tirer secondairement les conclusions relatives à l'existence d'un pouvoir spécifique antityphique du 2254 R. P.

CHAPITRE II

RÉTROSPECTIVE THÉRAPEUTIQUE

Certes, bien peu d'affections possèdent le polymorphisme de la fièvre typhoïde, chaque typhique, peut-on dire, fait sa fièvre typhoïde ; aussi n'est-il possible de juger de l'action efficace d'un agent thérapeutique qu'à l'usage, et, là encore, qu'à l'aide de critères bien fragiles.

C'est ce qui explique que l'on arrive aujourd'hui à ne connaître aucun agent thérapeutique spécifique de cette affection. Le nombre est grand de ceux qui furent proposés, et leur multitude en prouve l'inefficacité. Les divers moyens proposés se divisent en deux grands groupes :

A. — **Les moyens biologiques.** — Ce sont eux, qui, dans l'ensemble, ont rencontré la faveur des praticiens. Ce furent successivement :

a) *La sérothérapie.* — Le sérum de Chantemesse que l'on utilisa de 1901 à 1914, et qui fut abandonné ;

Le sérum de Vincent ;

Le sérum de Rodet, qui se condamnait lui-même par la période trop précoce où il devait être employé,

période à laquelle le diagnostic n'est qu'exceptionnellement porté. De plus, les cas où le sérum de Rodet fut prescrit, donnèrent lieu à l'éclosion d'accidents sériques importants [9].

Finalement la sérothérapie dans les infections typhoparatyphiques, n'a pu s'imposer et se trouve aujourd'hui abandonnée par la plupart des auteurs.

Dans le cadre de la thérapeutique biologique des fièvres typhoïdes, on a voulu faire une place à la :

b) *Vaccinothérapie*. — En dehors de son rôle prophylactique, qui n'est plus discuté aujourd'hui, on a voulu employer le vaccin à titre curatif. Finalement, à l'usage, cette méthode s'est avérée plus dangereuse qu'efficace, à tel titre que ses promoteurs ne la recommandaient qu'à doses infimes ($1/4$ de cm^3) au début, doses prudemment progressives, ne les prescrivant qu'aux dothiéntéries légères, au premier septenaire. C'était ainsi aggraver artificiellement une affection au pronostic favorable *à priori* [10].

Actuellement, les seules véritables indications que l'on puisse retenir, et que P.-E. WEIL a bien précisé, sont ces ostéo-périostites post-typhiques, pouvant survenir à un stade souvent fort tardif.

c) *Le bactériophage d'Hérelle* s'est montré également inefficace à l'usage. Cependant GERNEZ et BRETON l'administrant par voie intra-veineuse, ont rapporté des cas favorablement influencés [11-12].

d) *L'hémothérapie* reste finalement le moyen biothérapique à retenir et dont l'emploi puisse être de quelque utilité. Il fut employé à la clinique Pasteur, souvent avec succès dans les fièvres typhoïdes graves,

compliquées ou prolongées. Ces succès furent particulièrement sensibles lorsque cette hémothérapie fut pratiquée à titre d'immuno-transfusion avec du sang de convalescent ou de vacciné [13-14].

B. — Les moyens chimiothérapiques. — Ici aussi, les corps les plus divers ont été successivement proposés. Il faut reconnaître que dans l'arsenal des thérapeutes la chimiothérapie des affections typhoïdiques n'a jamais tenu une place de choix.

Nous citerons, pour mémoire, les communications produites, en 1930, par le professeur SAHLI, de Berne, qui utilisa l'iodobismuthate de quinine par voie intramusculaire. On en retrouve l'écho en France, dans la thèse inaugurale de POLLITZER et dans celle de DUBREUIL.

Finalement, les observations proposées ne semblent guère justifier l'optimisme par trop exagéré de ces auteurs [15-16].

M. le professeur JANBON proposa le novarsénobenzol à petites doses de 0 gr. 30, répétées tous les trois ou cinq jours. Il reconnaît que cette thérapeutique, si elle fut efficace parfois, provoqua, d'autres fois, des accidents hépato-sanguins.

On utilisa également les sels d'Acridine, sous forme de Gonacrine ou de Trypaflavine. Ils s'avérèrent nocifs pour l'épithélium rénal déjà fortement touché par l'infection en cours (BRULÉ) [17].

L'hexaméthylène tétramine reste, en fin de compte, la médication chimique la plus souvent employée. En dehors de manifestations vésiculaires, elle fut employée parfois avec utilité chez nos sujets, à la clinique Pasteur.

C. — **La thérapeutique de shock** par vaccin ou métaux colloïdaux (Electrargol) par voie intraveineuse, se trouve proscrite par les morts subites et les accidents extrêmement graves qu'elle a déclanché.

En définitive, la recherche d'un traitement spécifique de la fièvre typhoïde a donné lieu à de multiples essais. Aucun n'a fait sa preuve, tous se sont montrés dangereux. En fait, il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen thérapeutique actif dans cette affection, polymorphe entre toutes.

Aujourd'hui, s'appuyant sur un test expérimental d'activité *in vitro*, le 2254 R. P. vient se mettre sur les rangs et tend à gagner à la sulfamidothérapie un nouveau champ d'action.

On a vu dans un précédent chapitre les précautions dont nous avons entouré nos sujets afin de vérifier l'efficacité et surtout la nocivité possible du produit. La sulfamidothérapie ne fut pas employée seule, notre thérapeutique se devait d'obéir aux règles qui s'imposent avec rigueur au cours de toute fièvre typhoïde et qui consistent : à appliquer, concurremment au traitement chimique, les règles de la diététique, de l'hygiène, de la thérapeutique anti-infectieuse non spécifique : hydrothérapie par enveloppements froids ou balnéothérapie, lorsque celle-ci s'avérerait utile. Vessie de glace en permanence sur l'abdomen.

Enfin, nous menions de front une thérapeutique symptomatique répondant aux besoins réclamés par chaque cas particulier, en soutenant l'état cardio-vasculaire par les tonicardiaques et analeptiques, en apportant à l'organisme des éléments de soutien, en particu-

lier l'opothérapie surrénale ou pluriglandaire hépatospléno-surrénale [18], la vitaminothérapie sous forme d'acide ascorbique, l'hydratation par les sérums physiologiques ou sucrés ; en favorisant et régularisant le transit intestinal.

La ligne de conduite générale de notre expérimentation étant fixée, nous exposerons la totalité de nos observations. Nous avons joint, à certaines d'entre elles, le tableau des explorations sulfamidées qui nous a permis de suivre, au laboratoire, le transit et le métabolisme du produit dans les humeurs. A d'autres, nous avons joint la courbe thermique, ou la partie de cette courbe correspondant à un phénomène clinique particulier de l'observation.

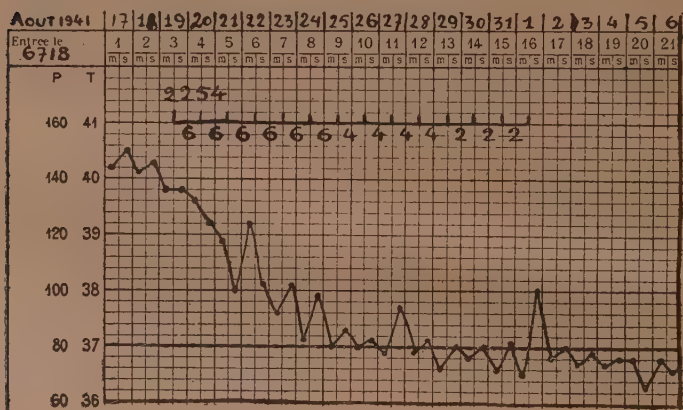
CHAPITRE III

OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation I. — N° 6.718 (*résumée*).

M^{me} Ga... Marie, sans profession, 36 ans, entre à la clinique des maladies contagieuses le 16 août 1941. Elle a présenté deux semaines auparavant un épisode fébrile qui a duré environ une semaine. Quelques jours après, le 12 août, reprise plus marquée d'un tableau clinique identique, mais la fièvre est élevée à 40°; une diarrhée fétide, jaunâtre, apparaît.

L'examen, le jour de l'entrée, montre un état d'asthénie profonde.



le ventre est souple, indolore, sans gargouillement. Pas de splénomégalie. On pratique une hémoculture où pousse l'Eberth ; un séro-diagnostic est positif au 1/40.

Du 16 au 19 août : fièvre à 40° en plateau. Pouls stable aux environs de 100. La tension est à 11-7.

Le 19 août, la malade est soumise à un traitement par le 2254 R. P. à la dose de 6 grammes par jour.

Le lendemain, amorce de défervescence thermique, amélioration sensible de l'état général, le tufhos est nettement moins prononcé.

Le 21 août, persistance de la défervescence thermique, la sensation de mieux s'accroît ; le tufhos s'atténue.

Le 22 août réascension thermique sans modification clinique, puis, les jours suivants, la fièvre baisse progressivement, alors que l'état général fait des progrès sensibles.

Le 25 août, l'apyrexie est obtenue, l'état de la malade est parfait. On abaisse la dose de produit à 4 grammes, puis devant l'apyrexie persistante, on abaisse à deux grammes. La malade sort guérie le 13 septembre. Le séro-diagnostic est négatif le 28 août.

L'étude des liquides biologiques montra des taux de sulfamidémie dans le sang de l'ordre de 90 mgr. de sulfamide totale pour 50 de sulfamide libre, donc taux suffisants pour obtenir une action bactériostatique. La dose totale ingérée fut de 58 grammes de produit en 14 jours ; pas le moindre trouble d'intolérance, ni cyanose ni trouble digestif, pas de modification de la formule sanguine qui fut normale durant toute l'évolution.

En résumé, fièvre typhoïde de gravité moyenne, avec atteinte importante de l'état général, état typhique prononcé, traitée relativement tard, au 19^{me} jour de la maladie, mais en pleine période d'hyperthermie et de tufhos. On voit s'amorcer dès l'administration du 2254 une défervescence thermique qui rapidement atteint l'apyrexie. Celle-ci est atteinte au vingt-septième jour de la maladie, au septième jour du traitement. Ces phénomènes ont coïncidé avec l'amélioration rapide et définitive de l'état typho-infectieux.

Observation II. — N° 6270 bis.

Mlle Ro... Marcelle, femme de ménage, présente le 30 juillet 1941 un syndrome caractérisé par : une asthénie marquée, selles diarrhéiques, hyperthermie à 40°.

Cet état infectieux se prolonge avec une aggravation progressive de l'état général.

Le 12 août, se produit un avortement spontané de quatre mois, dont l'évolution se fait sans hémorragie ni rétention. Hémoculture le 13 : Eberth.

La malade entre à la Clinique Pasteur le 16 août 1941. L'état semble sérieux, la malade se présente dans un état de stupeur profonde, la fièvre est élevée à 40° 4, le pouls est à 120. L'examen pratiqué ce jour montre un abdomen souple, indolore, gargouillant dans la fosse iliaque droite. Le cœur est régulier, la tension est à 9-7. Une hémoculture sur bile et sur bouillon pousse à l'Eberth. Un séro-diagnostic de Widal se montre positif. On se trouve devant une fièvre typhoïde d'allure grave.

Il est décidé de soumettre la malade au 2254 R. P. ; le traitement est institué le 19 août à la dose de 6 grammes par jour. Ce jour, la fièvre était à 39° 8.

Le 20 août 1941, amorce de défervescence thermique, la fièvre, mesurée le matin, est à 38° 8 ; le soir, la malade est hypothermique (36° 8). L'état général s'est sensiblement modifié, l'impression générale est favorable.

L'apyrexie, atteinte le lendemain de l'institution du traitement, à l'exclusion de deux clochers fébriles le 22 et le 25 août, persiste les jours suivants. L'état général de la malade, l'examen somatique négatif, l'apyrexie se maintenant, le pronostic se dessine favorablement, à tel titre que le 6 septembre la malade se lève.

Le traitement, maintenu pendant neuf jours, fut interrompu le 28 août après une dose totale de 48 grammes.

Mais le 9 septembre 1941, après quatorze jours d'apyrexie, la température tend à s'élever, marque 37° 6 le matin, 38° 2 le soir.

Le lendemain, 10 septembre, la fièvre a fait un nouveau bond à 39° 6. On trouve la malade en léger tephos, le cœur s'est accéléré à 116.

Une hémoculture se montre positive à l'Eberth.

Le 11 septembre : température à 40° 4. Etat de tephos plus prononcé. L'on se trouve en présence d'une rechute, tardive il est vrai, mais d'allure grave. Il est décidé de soumettre de nouveau la malade au 2254 R. P. à dose forte : 10 gr. par jour, et ceci à partir du 12 septembre.

Le 12, 13, 14 septembre la température se maintient en plateau, entre 40° et 40° 6.

Le 15 septembre la température a subi une chute vertigineuse et s'inscrit, le matin, à 35°6.

A neuf heures : la malade se sent mieux, légèrement pâle, ne se plaint de rien.

A dix heures : la paleur s'accroît, la malade tombe dans un état de somnolence profonde ; le pouls est bien frappé, la tension à 11,5-6. Ce sommeil n'est pas interrompu par les questions posées, seules les excitations sensitives fortes font réagir la malade, qui répond d'un ton geignard par des mots inintelligibles. Au point de vue somatique rien à signaler en dehors d'inégalité pupillaire. Il est prescrit de l'ouabaine, de l'extract surrénal.

A treize heures : l'état s'est aggravé, la malade est maintenant plongée dans un coma profond, ne répondant plus, même aux sollicitations violentes. Les pupilles sont en mydriase.

A dix-sept heures : la température s'inscrit à 35°. Le coma est profond ; la respiration est calme, le pouls bien frappé.

A vingt-trois heures : les parents de la malade décident de l'emporter. Renseignements pris, la malade est restée dans le coma toute la journée du lendemain, la fièvre est remontée à 39°, la mort survint dans la soirée.

Le traitement avait été interrompu le 15 au matin après une dose totale de 28 gr. Entre temps, les recherches de laboratoire furent demandées au cours du coma hypothermique.

L'azotémie était à 0 gr. 20. La réserve alcaline à 48 volumes. L'étude du bilan sulfamidé ne montra rien de particulier lors de la première cure sulfamidée, mais l'on nota, au cours de la reprise thérapeutique : un taux de 80 milligrammes de sulfamidémie le 13, de 400 milligrammes le 15 au moment du coma.

Un résumé schématique permet donc de distinguer dans cette observation trois stades :

Une première phase de 19 jours, correspondant au tableau d'une fièvre typhoïde grave ;

Une seconde phase d'apyrexie, survenue rapidement, dès institution du traitement, durant 18 jours.

Une troisième phase caractérisée par une rechute fébrile grave, avec reprise du traitement et terminée par la mort au cours d'un coma hypothermique.

Nous conviendrons que, même compte tenu de l'atta-

que tardive de cette fièvre typhoïde par le sulfamidothiodiazol, la brusque défervescence thermique par son caractère soudain, et l'amélioration quasi instantané de l'état général, furent mises, à l'époque, sur le compte du 2254 R. P. et considérées dans les jours suivants, comme un succès thérapeutique incontestable du produit. S'il semble *à priori* que l'intervention thérapeutique ait influencé l'évolution de cette maladie, l'expérience que nous avons acquise plus tard nous obligea à modérer cet optimisme du moment et à tenir compte, dans une large mesure, de l'évolution spontanée de l'affection. L'apparition très tardive de la rechute en fut ici une preuve.

Mais alors se posait un autre problème. A quoi devons-nous attribuer le phénomène qui marqua la fin de la vie de cette malade ?

L'hypothèse d'un collapsus, phénomène si fréquent dans les fièvres typhoïdes, aurait été fort acceptable, si la bonne tenue tensionnelle et celle du pouls n'étaient venues infirmer ce diagnostic.

Devait-on rendre le produit responsable de cet accident ? Il était évidemment contraire aux règles idéales de la sulfamidothérapie de reprendre la médication après un arrêt de 16 jours. On a insisté à de multiples reprises sur le danger des cures sulfamidées itératives, et sur la fréquence des accidents graves, rançon de cette reprise thérapeutique.

Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur cette question et sur l'interprétation que l'on peut faire de ces phénomènes.

Observation III. — N° 6752.

M. Gru... Pierre, âgé de 21 ans, présente le 13 septembre 1941 quelques malaises, caractérisés par de violents maux de tête

accompagnés de rachialgies. Vers le sixième jour, apparaissent des douleurs abdominales, la fièvre s'élève, atteint 40°. L'état général s'aggrave rapidement.

Le 26 septembre, le malade entre à la clinique des maladies contagieuses dans un état grave ; le malade est plongé dans un taphos profond, ne répond pas aux sollicitations extérieures, reste affalé, inerte. Le teint est terreux. L'examen révèle un certain degré de météorisme abdominal, masquant la matité hépatique. La fosse iliaque droite est douloureuse, gargouillante. L'auscultation cardiaque révèle un assourdissement des bruits. Le pouls, battant à 40, est nettement dicrote. Tension artérielle 12-6. La fièvre s'inscrit à 40°6. Séro-diagnostic positif à l'Eberth.

L'impression générale est mauvaise : allure de typhoïde ataxo-adynamique grave.

Il est institué un traitement par le 2254 R. P. à la dose de 6 grammes par jour concurremment à de l'extract surrénal et de l'huile camphrée, à dater du 26 septembre.

Le 27 septembre, amorce de défervescence thermique à 39°2, mais accélération brusque du pouls, qui passe de 40 à 100 pulsations.

Les jours suivants on ne note guère de modification de l'état général. La fièvre oscille autour de 40°, marquant cependant une tendance à baisser le 29 septembre.

Le 30 septembre la fièvre est toujours élevée : 39°8 ; l'état général toujours grave. Le taphos est prononcé, le faciès est profondément altéré. On note une tendance aux hémorragies ; ecchymoses multiples, tendance aux pétéchies purpuriques.

Le 4 octobre, on assiste à une chute brutale de la courbe thermique qui va s'inscrire le matin à 36°8. On remarque une amélioration sensible de l'état général, le faciès est maintenant coloré ; le malade se sent mieux. Il présente cependant encore des selles diarrhéiques.

La dose de 2254 R. P. avait été diminuée à 3 grammes le 2 octobre.

Le 5 octobre, la courbe thermique réascensionne à 38°6, mais sans qu'il ne soit noté d'aggravation de l'état général. On ramène le taux de 2254 R. P. à 4 grammes.

Le 10 octobre, nouvelle chute de la température à 36°8. Le malade est trouvé ce jour-là dans un état particulièrement euphorique, et se plaint d'une faim violente. L'examen révèle un cœur dont la tenue est excellente. La diarrhée a fait place à de la constipation.

Les jours suivants, la fièvre oscillera entre 37° et 38° pour atteindre l'apyrexie le 15 octobre. Celle-ci s'installe à titre définitif.

Le 25 octobre, le malade se lève. Il quittera le service, guéri, le 14 novembre.

La sulfamidothérapie fut maintenue pendant 21 jours. La dose totale administrée se monta à 90 grammes. L'administration du produit ne se manifesta par aucun trouble : pas de cyanose, pas de trouble d'intolérance gastrique ; les numérations globulaires montrent une hyperleucocytose légère, avec formule normale.

On a cependant noté, lors de l'épisode à tendance ecchymotique, une diminution considérable des plaquettes, qui étaient à 38.000 le 1^{er} octobre, pour remonter à 190.000 le 8 octobre.

Les examens de laboratoire ont montré la positivité du séro-diagnostic à l'Eberth au 1/320, au para A au 1/40.

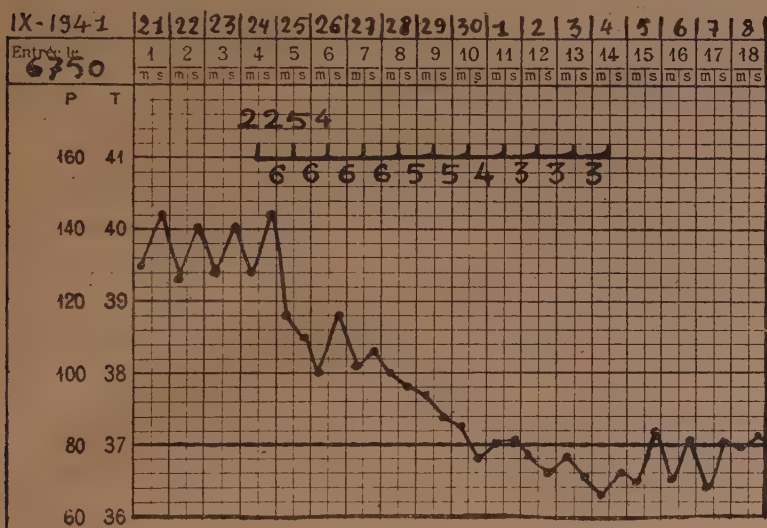
Les dosages de l'azotémie l'ont montrée variant de 0 gr. 32 à 0 gr. 50. Légère baisse de la réserve alcaline.

Il est bien difficile d'apprécier ici l'influence qu'exerça le 2254 R. P. Cliniquement, on eût l'impression que le traitement avait exercé une action favorable sur l'affection. L'impression nettement défavorable des premiers jours était telle que l'on était en droit de craindre une issue rapidement fatale, aussi, lorsque après six jours de traitement, le tableau clinique perdit de sa gravité et s'éclaira, on considéra comme légitime d'attribuer au produit le mérite de cette évolution rapidement favorable. En fait, s'il semble que l'amélioration fut bien rapide pour une fièvre typhoïde si mal partie, il reste encore un grand pas à faire avant d'en inférer, dans ce cas, à l'action curatrice du 2254. L'attaque thérapeutique fut tardive, il s'était déjà écoulé treize jours depuis le début apparent de l'affection. De plus, l'action thérapeutique ne fut guère sensible que vers le sixième ou le septième jour de traitement. La courbe thermique ne fut influencée qu'à retardement. L'apyrexie fut obtenue un mois après le début de la maladie ; délai normal pour une fièvre typhoïde banale, peut-être un peu court pour une forme ataxo-adynamique. Mais là encore, il faut compter avec l'évolution spontanée de la fièvre typhoïde, et l'on sait combien elle est variable.

En somme, il s'est agi d'une fièvre typhoïde ataxo-
adynamique grave, ayant donné des inquiétudes, mais
ayant manifesté une tendance à l'amélioration rapide,
coïncidant avec l'institution d'un traitement sulfamido-
thiodiazolé. Guérison d'une seule tenue.

Observation IV. — N° 6750.

M. Pa... Etienne, cultivateur, a présenté quinze jours après une
consommation coquillière, un malaise léger, avec courbatures et
rachialgies. L'état persista tel pendant dix jours. Un séro-diagnostic
de Widal se montra positif à l'Eberth à 1/1000. Il entra à la
clinique Pasteur le 24 septembre 1941.



A l'examen fait ce jour, on notait une température à 40°2, un
état général peu touché. Le ventre était souple, non douloureux,
non gargouillant. Le cœur était bien frappé, le pouls dicrote, battant
à 80, la tension artérielle était à 10-5,5.

Le laboratoire donnait les résultats suivants : Hémoculture posi-
tive au bacille d'Eberth ; séro-diagnostic positif à l'Eberth à 1/1280.

Le malade fut soumis, dès son entrée, au traitement par le
2254 R. P. à la dose de 6 grammes par jour.

Dans la nuit suivante, on vit s'amorcer une défervescence rapide
de la température qui s'abassa de 40°2 à 38°8. Elle n'était plus

qu'à 38° le 26 ; le 29, le malade était apyrétique, l'état général était excellent. Le malade sortait guéri onze jours après.

La dose totale de sulfamide ingérée fut de 47 grammes en dix jours. Le produit ne provoqua aucun trouble d'intolérance.

Le tableau des dosages, dont on ne pouvait tenir compte pour des raisons techniques, montra cependant une sulfamidémie fort importante, de l'ordre de 180 milligrammes de sulfamide totale, 160 de sulfamide libre, et ceci sans la moindre manifestation de toxicité.

En résumé, il semble que le 2254 R. P. ait favorablement influencé cette typhoïde, qui fut attaquée en pleine hyperthermie ; la chute thermique coïncidant avec l'administration médicamenteuse fut rapide et évolua d'une seule tenue vers la guérison. L'apyrexie fut ici atteinte le cinquième jour du traitement.

Observation V. — N° 6757.

M^{lle} Va... Yvette, sans profession, âgée de 22 ans, entrain à la clinique Pasteur le 28 août 1941 pour un état fébrile ayant débuté brusquement cinq jours auparavant. Pendant les jours suivants, l'hyperthermie persista ; le tableau resta paucisymptomatique.

A son entrée, la température était élevée à 40° ; le pouls battait à 100, nettement dicrote. A l'examen, l'abdomen était souple ; la palpation déterminait des gargouillements dans la fosse iliaque droite. La rate était perculable. Rien à signaler d'autre part. Etat général légèrement abattu.

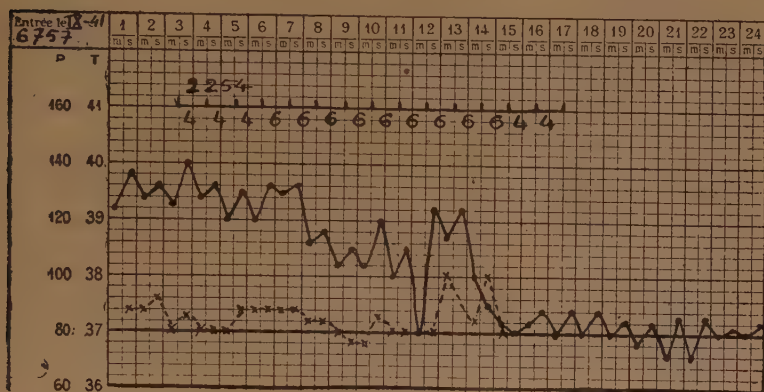
Au laboratoire, l'hémoculture se montrait négative, tandis qu'un séro-diagnostic se montrait positif pour l'Eberth, au 1/40 le 29 août, au 1/160 le 4 septembre, à 1/320 le 10 septembre.

Le 3 septembre, la malade est soumise au traitement par le 2254 R. P. à la dose de 4 grammes par jour. L'état général est sensiblement le même, la température à 40°. L'évolution, les jours suivants, n'apporte aucun fait nouveau.

Le 6 septembre, on augmente la dose de 2254 R. P. à 6 grammes.

Le 7 septembre, la courbe thermique amorce une défervescence thermique qui se confirme le 8 septembre. On note concurremment une amélioration de l'état général, alors que le tableau clinique reste aussi pauvre.

Le 11 septembre, état général excellent, la malade est apyrétique. L'impression générale est excellente, mais l'on assiste dans la soirée à un brusque clocher thermique à 39°2. La cause en apparaît le lendemain sous la forme d'un abcès dentaire important.



Le 14 septembre, l'avulsion dentaire ayant été pratiquée, la courbe thermique s'abaisse, et, devenue apyrétique, la malade sortira guérie le 25 septembre.

La dose totale de sulfamide prescrite fut de 74 grammes, échelonnée sur treize jours. Le produit fut bien toléré, la cure put être poursuivie sans incident.

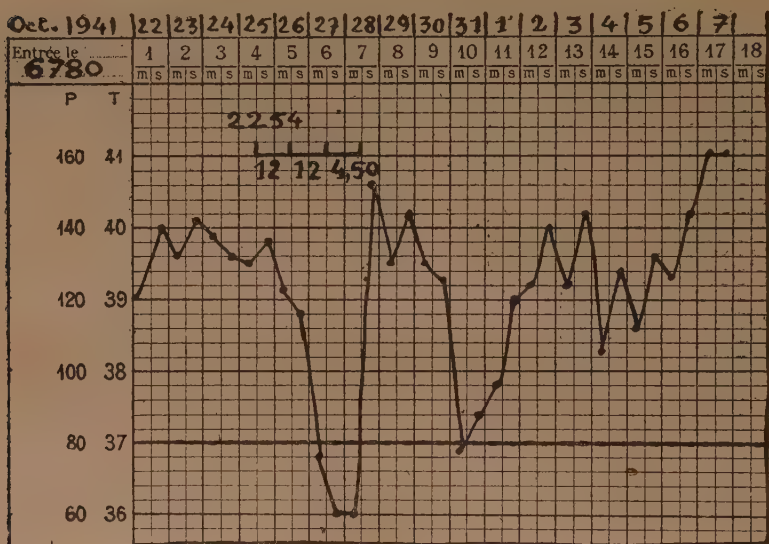
Des incidents d'ordre technique ne nous permettent pas de tenir compte du bilan sulfamidé.

La dose de 4 grammes par jour semble s'être montrée insuffisante, l'activité du produit ne se manifesta que lorsque cette dose fut augmentée, et se traduisit par l'abaissement rapide de la courbe de température. Abstraction faite du clocher thermique, sans aucun doute lié à l'infection dentaire, on peut admettre que l'apyrexie atteinte le 12 septembre se serait maintenue d'une seule tenue jusqu'à la fin. Dans ce cas encore, le 2254 R. P. semble s'être avéré utile en écourtant l'évolution de l'affection, l'apyrexie ayant été atteinte dix-neuf jours après le début de la maladie, dix jours après l'institution du traitement.

Observation VI. — N° 6780.

Mme La... Laurence, épicière, âgée de 31 ans, quinze jours après avoir consommé des moules crues, se plaint de céphalées violentes, d'asthénie croissante, de douleurs abdominales diffuses.

Entrée à la clinique Pasteur le 24 octobre 1941, elle présente à l'examen un ventre souple, gargouillant dans la fosse iliaque droite. On peut percevoir la rate sur trois travers de doigt. Le cœur est régulier, le pouls bat à 80 pour une température à 39°8. La tension artérielle est bonne : 11,5-7. Pas de tymphos. Rien à signaler



d'autre part. Hémoculture positive au Para A le 25 octobre.

Le 25 octobre, la malade est soumise au 2254 R. P. à la dose de 12 grammes par jour.

Le 26 octobre, défervescence de la température, qui se confirme dans la nuit du 27 par une chute brutale à 37°, en même temps se manifeste une crise sudorale intense avec sensation de faim. L'aspect clinique étant favorable, il fut décidé de diminuer la dose de 2254 R. P. à 8 grammes. Cependant, dans la nuit du 27 au 28, une demi-heure après l'ingestion des cachets, la malade se plaint d'un malaise indéfinissable qui, par sa répétition, fait cesser la chimiothérapie. Dans la nuit, à 4 h. 30, la malade repose calmement, d'un sommeil paisible. Une heure après, le sommeil est si pro-

fond qu'il intrigue la veilleuse ; la malade ne répond plus aux questions, elle reste insensible aux sollicitations. Un coma profond s'est installé à bas bruit. On constate à l'examen l'existence de clonus du pied bilatéral avec extension plantaire très nette à gauche. Les pupilles sont en myosis. Les sphincters sont continents. Le reste de l'examen somatique montre un cœur d'une tenue excellente, un pouls ralenti, bien frappé ; une tension à 10,5-5,5. La température a fait une chute encore plus prononcée : 36° le 28 au matin.

Au cours de la matinée, le tableau clinique va se modifier. Le coma, qui jusqu'ici était calme, torpide, fait brusquement place à une phase d'agitation, survenant par paroxysmes, sur un fond de contracture intense tonique et invincible. La malade, au cours de ces crises, est en proie à une agitation désordonnée, lançant ses membres avec violence en tous sens. A l'examen : disparition du Babinski, de l'hypermétabolisme. Dans le courant de la matinée, vont se succéder des crises paroxystiques de contractures semblables à celles observées au cours de l'intoxication strychnique. Ces crises vont se faire plus rares, pour cesser vers midi. L'agitation s'est calmée. La journée va se terminer trouvant la malade calme, mais en contracture tonique, membres supérieurs en flexion, inférieurs en extension. On note des sueurs particulièrement abondantes ; la courbe thermique a fait un bond brutal et s'inscrit à 24 heures à 40°6. Il est pratiqué alors une injection de 200 cm³ de sérum glucosé hypertonique.

Le lendemain 29 octobre, le coma est toujours profond. Au point de vue neurologique, persistance de la contracture aux membres supérieurs, alors que les membres inférieurs sont inertes et flasques. Le traitement se borne aux tonicardiaques, au sérum glucosé intra-veineux et rectal en quantité fort importante.

Le 30 octobre, le coma semble moins profond. Apparition d'escarres fessières et talonnières. Sérum glucosé à haute dose.

Le 31 octobre, chute brutale de la température à 36°8. Il semble que le coma soit moins profond ; la malade réagit aux excitations ; elle déglutit facilement. Le cœur est bon. La tension à 11-7,5.

Le 3 novembre, nouvelle poussée hyperthermique ; la topographie de la contracture s'est nettement modifiée et prend le type hémiplégique localisé à gauche.

Pendant encore quatre jours, ce même tableau de coma atypique va se maintenir pour s'aggraver brusquement dans la nuit du 7 novembre. La malade, alors complètement inerte, ne déglutit plus, ne réagit plus aux excitations extérieures ; la mort se produira dans la nuit, en pleine hyperthermie.

Si nous récapitulons, nous avons eu affaire ici à trois épisodes : un premier épisode de malaise, suivi d'un coma flasque, soporeux, hypothermique ; un second épisode comateux convulsif avec agitation ; un troisième et dernier épisode de coma profond, à symptomatologie changeante s'accompagnant tantôt de signes neurologiques, tantôt absolument paucisymptomatique. La courbe thermique était d'allure ataxique ; quant à l'état cardiovasculaire, il resta irréprochable. Il était difficile d'étiqueter un tableau traduit par une symptomatologie aussi polymorphe, aussi atypique ; des explorations humérales multiples furent pratiquées afin de résoudre ce problème. Il fut procédé à :

— une numération et formule leucocytaires qui montrèrent une légère anémie avec *hyperleucocytose* et formule banale ;

— un dosage de la calcémie le 28 octobre : 0 gr. 092 ;

— un dosage de l'urée sanguine qui la montra à 0,32 le 28 octobre, à 0,68 le 7 novembre ;

— une ponction lombaire faite le 28 octobre ramène un liquide céphalo-rachidien à formule normale, en dehors d'une glycorrachie abaissée à 0 gr. 30 ;

— une glycémie le 28 octobre abaissée à 0 gr. 80 ;

— un dosage du chlore sanguin sans modification des taux du plasma ni des globules, rapport :

$$\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0,51.$$

Le bilan sulfamidé fut suivi chez cette malade, mais des contingences matérielles en ayant empêché la parfaite exécution, il nous est impossible d'en tenir compte.

En somme, l'exploration humérale comme l'étude clinique ne viennent guère nous éclairer. Certès, on pou-

vait noter une légère baisse du glucose sanguin et rachidien, d'autant plus que ce taux avait été obtenu par prélèvement, qu'une injection de sérum glucosé hypertonique avait précédé.

Enfin, il fut pratiqué un dosage de la sulfamide dans les tissus obtenus par prélèvement nécropsique ; les taux furent les suivants dans différents organes, et ceci onze jours après la fin du traitement [1] :

Foie.	500 mgr.	p. 1000
Rate.	500	—
Poumons.	50	—
Capsules surrénales .	200	—
Couches optiques. . .	600	—
Substance blanche. .	500	—
Cervelet.	400	—

Notons la forte rétention hépatique, surrénalienne, et, également, le taux énorme de la rétention des centres thalamiques [34].

Nous avons voulu exposer cette observation en détail et montrer le polymorphisme clinique qu'on y observa. Nous aurons, au cours de ce travail, l'occasion de revenir sur ce cas clinique, et par l'apport d'éléments nouveaux de jeter la lumière sur le rôle qu'y joua le sulfamidothioudiazol.

Observation VII. — N° 6940.

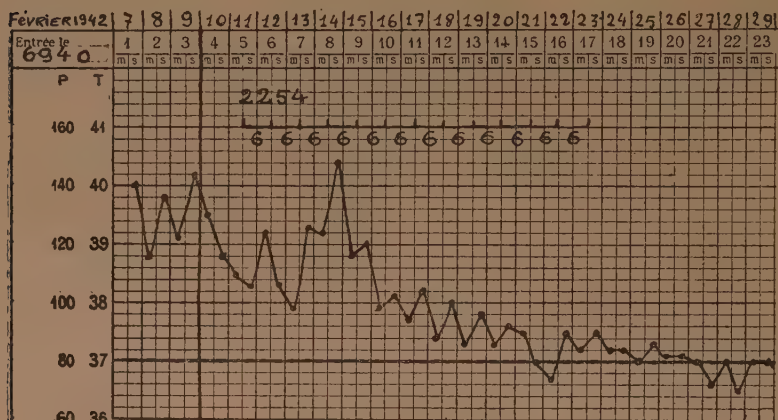
Mme Be... Marie.

Il s'agit ici d'une femme âgée de 33 ans, entrée aux cliniques Pasteur le 10 février 1942, alors que depuis le 30 janvier 1941 elle présentait une atteinte légère de l'état général, avec fébricule vespéral durant déjà depuis quelques jours. La persistance de cet état fit pratiquer une hémoculture qui s'avéra positive sur bile, un séro-diagnostic de Widal qui fut positif au 1/320 pour l'Eberth.

(1) N. B. — Ces dosages ont été effectués par le docteur LAZERGES aux laboratoires de chimie du professeur CRISTOL par la méthode de dosage de la sulfamide dans les tissus (méthode de Paget, modifiée par M. le professeur CRISTOL et le docteur P. LAZERGES) [33].

A son entrée dans le service on notait un bon état général, sans tупhos, un abdomen souple, présentant du gargouillement dans la fosse iliaque droite, une rate percutable. Rien au cœur. Température : 39°5 ; pouls à 120.

Le 12 février, après vingt-quatre heures, on notait une cyanose assez marquée de la face et du thorax, un état légèrement somnolent. Pas d'intolérance gastrique. Diurèse insuffisante : 250 cm³.



Le 13 février, nette amélioration de l'état général sur la veille, mais ascension thermique : 39°3.

Le 14 février, même état. Ascension thermique à 40°4.

Le 15 février, diurèse extrêmement abondante : 2.700 cm³. Bon état général. Bon cœur. Tension artérielle : 9-5,5. Pouls à 100. Baisse importante de la température.

Dans les jours suivants l'état général se rétablit rapidement, le pouls se ralentit, la température s'abaisse et atteint l'hypothermie le 20 février 1942. Elle s'y maintint jusqu'au 4 mars. Excellent état digestif (la malade s'alimentait légèrement) ; excellent état cardiaque.

Le 4 mars, nouvelle ascension thermique à 38°, sans atteinte de l'état général ; l'état digestif était parfait, le cœur restait bon ; le pouls se maintenait aux alentours de 80. Cet état fébrile persista quatre jours ; l'hémoculture sur bile et sur bouillon fut positive ; cet épisode correspondait à une alimentation plus substantielle et à une activité plus marquée de la malade. L'apyrexie fut atteinte le 9 mars et se maintint jusqu'au lever et jusqu'au départ.

Cette malade fut soumise le 11 au traitement par le 2254 R. P. à 6 grammes par jour. Cette dose fut maintenue pendant douze jours, jusqu'au 23 mars.

DATES		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 4000 cm ³)			ÉLIMINATION URINAIRE			
1942	n ^o et jour	2254 RP		MOELLE		SANG	Volume des urines quoti- diennes (en cm ³)	SULFAMIDURIE		
		Dose quoti- dienne	Dose totale (1)	S. totale	S. libre			S. totale	S. libre	Quantité limitée (en grammes de sulfamide totale)
41 février										
12	—	18 ^e —	3	3			250	2000	0 500	
		24 ^e —	2 50	6.50			200	3000	0 600	
		30 ^e —	0 50	6			400	3500	0 350	
13	—	2 ^e jour	1.50	7.50	40	25	200	2500	0 500	
14	—	3 ^e —	3.50	44			250	3000	0 750	
15	—	4 ^e —	6	47	45	30	4100	2500	1800	
16	—	5 ^e —	6	23			2700	2000	1800	
17	—	6 ^e —	6	29			1350	3000	8 400	
18	—	7 ^e —	6	35			1200	3000	4 050	
19	—	8 ^e —	6	44			1500	3000	3 600	
20	—	9 ^e —	6	47			4250	3000	3 750	
21	—	10 ^e —	6	53	450	410	4250	4800	2 250	
22	—	11 ^e —	6	59			750	5000	3 750	
23	—	12 ^e —	6	65			1300	2200	2 860	
24	—	13 ^e —	6	71	140	90	4300	3000	3 900	
25	—	14 ^e —	2	73			850	3500	2 975	
26	—	15 ^e —					1750	600	1 050	
27	—	16 ^e —			traces	traces	1600	150	0 240	
28	—	17 ^e —			traces	traces	1400	30	0 012	
1 ^{er} mars	—	18 ^e —					18	traces	<u>42 967</u>	
2	—	19 ^e —					2300	traces		
3	—	20 ^e —			0	0	1850	traces		
4	—	21 ^e —					1900	traces		
5	—	22 ^e —					1700	0		
6	—	23 ^e —					1850	0		
7	—	24 ^e —					2000	0		
								Taux d'élimination : <u>58.8</u> o/o		

Taux d'élimination : **58.8 o/o**

(1) Dans tous les tableaux, les chiffres indiqués dans cette colonne, correspondent à la quantité totale de sulfamide ingérée au moment ou furent pratiqués les prélèvements urinaires, sanguins ou médullaires.

A l'exclusion d'une cyanose assez marquée et d'un léger état somnolent, le produit fut bien supporté, sans trouble gastrique.

Si nous considérons la courbe thermique, nous constatons qu'après une ébauche d'ascension thermique, puis d'une défervescence, la température s'éleva à nouveau le 13 au soir pour atteindre 40°5 le lendemain. Le 15, défervescence rapide, qui se manifeste également le lendemain et qui amorce la descente en lysis vers l'apyrexie.

Voyons le résultat des explorations humorales chez cette malade. Nous constatons :

1° Que jusqu'au 13 février la diurèse fut manifestement basse. Malgré la forte concentration des urines en sulfamide, l'élimination sulfamidée resta extrêmement faible. Le 13 le bilan sulfamidé était de 2 gr. 70 de sulfamide éliminée pour 11 grammes de sulfamide absorbée.

2° Que le taux de la sulfamidémie restait inférieur à ce que la dose ingérée devait réaliser, et n'atteignit pas le taux minima efficace de sulfamide libre, tandis que le taux de la concentration médullaire, sans atteindre des chiffres élevés, était manifestement plus fort que celui du sang.

Or, nous constatons :

a) Qu'à dater du 14, une diurèse suffisante étant rétablie, la sulfamidurie atteignit des taux considérables, en particulier le 15 et le 16, et qu'elle se maintint régulière jusqu'à la fin du traitement.

b) Qu'à cette décharge urinaire, correspond la chute de température en même temps que les explorations sanguines faites les jours suivants montrent l'augmen-

tation considérable de la sulfamidémie, qui finit par être supérieure à la concentration tissulaire.

Ces diverses constatations permettent de penser que nous avons assisté ici à un de ces phénomènes de blocage de la sulfamide par les tissus, sur lesquels le professeur JANBON a tant insisté ; blocage suivi d'un déblocage spontané de la sulfamide, qui s'est traduit cliniquement par l'amélioration rapide de l'état général, par la défervescence thermique, par le retour à une diurèse abondante et au rétablissement d'une exonération sulfamidée parfaite.

En résumé : il semble que dans ce cas, malgré l'application tardive du 2254, l'ensemble des phénomènes cliniques et humoraux constatés, autorisent à admettre une action favorable du produit, qui fut parfaitement bien supporté.

L'épisode fébrile tardif, quoique fort bénin et fugace, attiédit cependant l'optimisme de cette conclusion.

Observation VIII. — N° 6988.

Mme Est... Joséphine, charcutière. Il s'agit ici d'une malade âgée de 39 ans, présentant depuis le 20 février 1942 de l'hyperthermie à 39°, qui rapidement atteint 40° et s'y maintient. Etat général altéré. Une hémoculture pratiquée le 23 février se montre positive à l'Eberth.

La malade, à son entrée dans le service, le 26 février, présente un bon état général, sans tumeurs, langue humide, l'abdomen est souple, gargouillant dans la fosse iliaque droite. Le cœur est régulier. Température : 40° ; pouls : 108.

La malade est mise au traitement par le 2254 R. P. Ce traitement sera poursuivi pendant dix jours à la même dose.

L'évolution, dans les jours suivants, n'apporte aucun fait saillant pouvant faire espérer une sédation ou une amorce de défervescence thermique. La température oscille toujours aux environs de 40°. Le cœur est régulier, bien frappé. L'abdomen reste souple, mais gargouillant.

Le 6 mars, séro-diagnostic positif au 1/160.

Le 2254 R. P. reste parfaitement supporté ; pas de cyanose, pas de vomissement ; l'état général reste bon ; aucune rémission thermique.

On interrompt la thérapeutique par le 2254 R. P. le 9 mars ; l'évolution suivit son cours, et ce même jour s'amorça le stade amphibole.

L'état général s'améliora à dater du 15 mars ; l'apyrexie fut atteinte le 26 mars, cinq semaines après le début de la maladie. Légère rechute du 7 au 14 avril. Guérison.

Si nous examinons les explorations humorales pratiquées chez cette malade, nous constatons que le taux de sulfamidémie, sans être particulièrement élevé, fut toujours suffisant pour pouvoir espérer un effet bactériostatique ; il n'y eut aucun phénomène de blocage en cours de traitement, ni de rétention tissulaire (déblocage négatif) auxquels on puisse attribuer un rôle dans l'échec thérapeutique.

Nous concluons donc ici à l'échec thérapeutique du 2254 R. P.

Observation IX. — N° 6972.

M^{me} Bo... Joséphine, tableau B. Cette malade, âgée de 38 ans, a présenté quinze jours après consommation de coquillages crus, une asthénie progressive accompagnée de diarrhée. La prise régulière de la température la montre oscillant entre 39° et 40°.

La malade entre dans le service huit jours après le début de sa maladie avec un séro-diagnostic et une hémoculture positifs au Para A. L'état général est bon, l'abdomen est tendu, non gargouillant. Le cœur est régulier, bien frappé ; le pouls bat à 100 ; la tension artérielle est à 16,5-11. La température est à 39°8. Il n'y a pas de tuphos.

Le 21 février, c'est-à-dire huit jours après le début, la malade est soumise au traitement par le 2254 R. P. à la dose de 8 grammes par jour, que l'on maintiendra à ce taux pendant dix jours.

Le lendemain, s'amorce une défervescence thermique à 38°6 puis à 38°2 le surlendemain ; l'état général est excellent. Cette baisse de la température n'est que passagère, la courbe thermique remonte rapidement et oscillera jusqu'à la fin du traitement entre 39° et 40°. L'hyperthermie persistera encore quelques jours après cessa-

tion de l'administration sulfamidée, pour baisser en lysis et atteindre l'apyrexie un mois après le début de la maladie.

Pendant toute cette évolution, l'état général est resté excellent, il n'y a jamais eu de tufos, pas de troubles d'intolérance vis-à-vis du produit.

L'étude des bilans sulfamidés montre que les taux de concentration sanguine sont bien au-dessus du taux de concentration efficace et atteignent, le 28 février, un chiffre élevé. La sulfamidomyélie comparée à la concentration sanguine n'offre rien qui puisse faire penser à un phénomène de blocage ; la disparition rapide de la sulfamide dans les humeurs, après cessation de l'administration du 2254 R. P., la négativité de l'épreuve de déblocage après injection de rose bengale, permettent d'écarter tout facteur de rétention tissulaire.

En résumé : rien dans l'exploration qui puisse expliquer l'inefficacité du traitement. Il nous faut donc conclure à l'échec de la thérapeutique par le sulfathiazol.

Observation X. — N° 7037.

M^{me} Bi... Renée, âgée de 25 ans, présente, le 21 mars 1942, un état fébrile qui va, dans les jours suivants, aller en s'accroissant, atteignant 40° le soir. L'asthénie s'installe progressivement, alors que la courbe thermique ne cesse de s'élever.

La malade entre à Pasteur où l'on constate à l'examen un abdomen souple, douloureux au niveau de la fosse iliaque droite, sans gargouillement. La rate est percutable, le cœur est régulier et bien frappé. La fièvre est à 40° 6. La tension est à 10-7. Pas de tufos. Une hémoculture est faite : l'Eberth pousse sur bile et sur bouillon le 24 mars. Un séro-diagnostic est positif le 26 mars au 1/80. Il sera positif au 1/160 le 31 mars à l'Eberth.

Le 24, on soumet la malade au 2254 à 8 grammes par jour. Le traitement durera six jours comprenant deux jours à 8 grammes, quatre jours à 6 grammes. Cessation de la chimiothérapie le 31 mars. Pendant ces six jours, l'état général reste bon sans incident thérapeutique.

Au point de vue clinique, aucune modification, l'état fébrile persiste autour de 40°, sans rémission, pendant toute la durée du trai-

tement. La défervescence s'amorce le 1^{er} avril, l'apyrexie est atteinte le 5 avril, la malade sort guérie le 17 avril, 28 jours après le début du traitement.

Les explorations humorales, faites systématiquement chez cette malade, ont montré des taux de l'ordre de 165-140 milligrammes de sulfamide par litre de sérum le 26 mars. De 90-60 milligrammes le 28 mars, donc taux bien au-dessus du minimum efficace. Elimination urinaire excellente et régulière, taux éliminé 59,3 p. 100. Notons une glycémie à 0,80 le 30 mars, à 1 gr. 60 le 1^{er} mai, après cessation du traitement.

Ici, encore, fièvre typhoïde non influencée par le traitement.

CHAPITRE IV

LES ACCIDENTS THÉRAPEUTIQUES

A. — OBSERVATIONS

Nous en arrivons maintenant à une série de malades atteints de fièvre typhoïde, hospitalisés aux Cliniques Pasteur à peu près à la même période, qui subirent le traitement par le 2254 R. P. et présentèrent, consécutivement à l'administration de ce produit, des accidents bien particuliers.

La coïncidence et la similitude de ces accidents ont attiré notre attention, et nous ont permis de mettre en lumière une action toute spéciale relevant de l'administration du 2254 R. P.

Observation XI. — N° 7035.

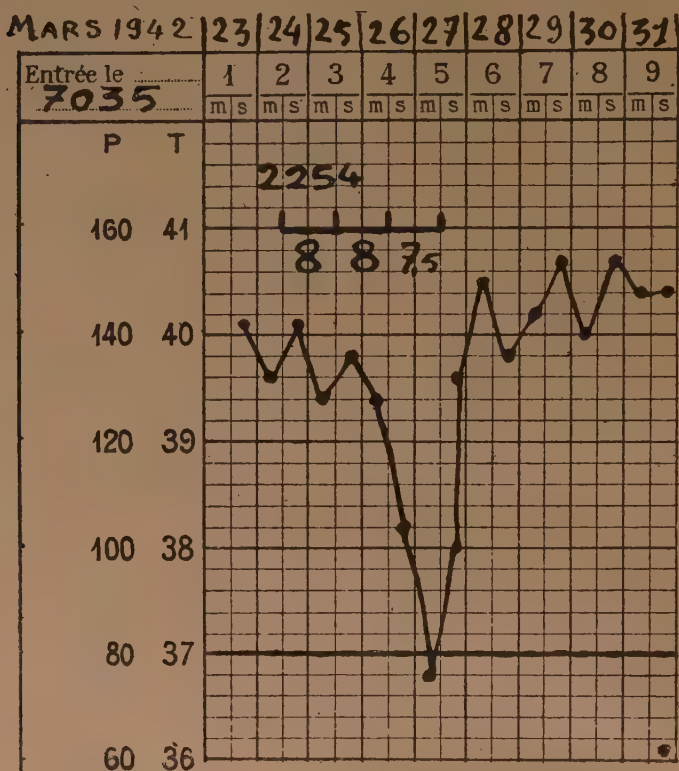
Le premier cas est celui d'un jeune garçon âgé de 15 ans et demi, Ca... Auguste, apprenti chaudronnier, entré dans le service le 26 mars 1942 pour un état fébrile durant depuis trois à quatre jours. La notion de consommation de moules crues une vingtaine de jours auparavant fait penser à la possibilité d'une dothiénentérie. Une hémoculture pratiquée le 21 mars se montre positive à l'Eberth.

A son entrée, l'enfant, fatigué, se présente dans un assez bon état général, l'abdomen est souple, gargouillant dans la fosse iliaque droite. L'état cardiaque est satisfaisant, les bruits sont bien frappés,

le rythme est régulier, battant à 100 pulsations pour une température de 40° 2. Rien à signaler au point de vue neurologique.

Le lendemain 24 mars, on décide de soumettre l'enfant au traitement sulfamidé par le 2254 à la dose de 8 grammes par jour.

Les deux premières journées se passent sans histoire, le produit est bien toléré, il n'y a pas de trouble digestif, pas de cyanose.



Le 27 à 9 heures, au cours de la visite, l'enfant se plaint d'avoir passé une mauvaise nuit, il a été agité, a présenté des frissons ; il se sent très fatigué et se plaint d'étourdissements, d'incapacité de se servir de ses mains ; il dit ne voir les objets qu'à travers un brouillard, l'acuité visuelle est nettement diminuée. On note une certaine cyanose des lèvres, du nez.

L'examen montre un état cardio-vasculaire en parfait état, la tension est à 9,5-6. Rien au point de vue neurologique.

Deux éléments, cependant, ne laissent pas de nous inquiéter : une hypothermie à 36° 8 dont la brutalité d'installation éveille notre attention ; une diurèse particulièrement faible, le malade n'a

DATES		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm³)		GLYCÉMIE (en grammes par litre)		ELIMINATION URINAIRE			
1942	n ^e me jour	Dose quoti- dienne	Dose totale	MOELLE		SANG		Volume des urines quoti- diennes (en cm³)	SULFAMIDURIE		
				S. totale	S. libre	S. totale	S. libre		taux pour 1000 cm³ (en milligrammes)	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	quotidien.
24 mars	...	8	8	..	..	180	160	2000	350	280	0.700
25 —	...	8	16	..	..	..	..	2300	4050	950	2.415
26 —	...	7.50	23.50	360	280	350	250	300	2200	1500	0.660
27 —	9 heures	Rouge congo		..	..	380	280	300	2800	2500	0.840
	11 —	..	..	50	30	12	10	4000	3500	2200	3.500
	16 —	..	..	..	traces	traces	traces	2500	500	420	1.250
28 —	...	..	..	traces	traces	traces	traces	4000	20	12	0.080
29 —	...	..	..	..	..	..	..	3500	traces	traces	
30 —	...	..	..	..	..	..	..	2800	traces	traces	
31 —	...	..	..	..	..	..	..	4750	traces	traces	
1 ^{er} avril	...	..	..	..	..	..	..	1400	traces	0	
2 —	...	..	..	..	..	..	..	1700	0	0	
3 —	...	..	..	..	..	..	..				
4 —	...	..	..	..	..	..	..				

Taux d'élimination : 40.19 o/o

Taux d'élimination : 40.19 o/o

(1) Tous les dosages de glycémie ont été effectués par M. le docteur P. LAZERGES. La méthode employée fut celle de BEAUDOIN et LEWIS.

uriné que 300 cm³ dans les dernières 24 heures, il n'y a pas de globe vésical.

On ramène la dose de 2254 à 4 grammes.

A onze heures, brusquement, l'enfant entre dans un coma profond, flaccide. La respiration est rapide, superficielle, les lèvres sont pincées, violacées, on note une certaine cyanose du visage. L'enfant est calme, sort de son coma lorsqu'on l'interroge, bredouille quelques mots, puis retombe dans sa stupeur qui bientôt s'aggrave au point que l'enfant ne répond plus. Il n'y a pas de contracture musculaire. Le réflexe rotulien est aboli à gauche ; les cutanés plantaires se font en flexion. Il n'y a pas de raideur méningée.

L'enfant n'a pas uriné depuis les premières heures de la journée et un sondage vésical ne ramène que quelques centimètres cubes d'urine épaisse.

En résumé : état de coma profond, avec chute précipitée de la température, anurie totale. On penserait à un collapsus cardiaque, chez un typhique, si l'examen ne montrait : un cœur parfait régulier, bien frappé ; un pouls lent, également bien frappé ; une tension artérielle sans modification sur celle du matin.

On pratique une ponction veineuse et sternale, aux fins de dosage d'urgence, qui montrent des taux de sulfamidémie et de sulfamidomyélie considérable (360 et 280 dans la moelle, 350-250 dans le sang) ; concurremment, la crainte de coma acidotique dû aux sulfamides fait demander une réserve alcaline et une azotémie.

On suspend immédiatement la médication sulfamidée :

une injection intraveineuse de rouge congo à titre de déblocage de la sulfamide fixée est pratiquée ;

on injecte 500 cm³ de sérum glucosé isotonique en sous-cutanée ;

on donne de l'extrait surrénal, de l'huile camphrée.

Au bout de quelques minutes, l'enfant prononce quelques mots puis retombe dans son coma.

A 14 heures, l'état est alarmant, le petit malade est dans un coma profond, la respiration est stertoreuse, la cyanose céphalique est intense, les extrémités sont froides et violacées, enfin l'anurie est complète.

Les soins vont se porter à lutter contre l'anurie :

on applique des ventouses scarifiées lombaires ;

on pratique une injection de sérum glucosé hypertonique intra-veineuse de 250 cm³.

Au cours même de cette injection, on voit se produire une véritable résurrection ; l'enfant sort du coma, nous adresse la parole, urine spontanément 350 cm³ d'urine. La température est remontée à 38°.

L'état se maintiendra bon jusqu'à la soirée, légère obnubilation cependant.

A cette même heure arrivent les résultats demandés le matin au laboratoire : azotémie à 0 gr. 38 ; réserve alcaline : 38,5 volumes pour 100.

Enfin, on a pratiqué à 16 heures un prélèvement sanguin dont les résultats viennent objectiver le déblocage, par le rouge congo, de la sulfamide fixée dans les tissus.

A 21 heures, nouvel épisode comateux d'installation également rapide, mais ici l'aspect clinique diffère totalement de ce qu'on a constaté dans la journée.

C'est maintenant un coma avec agitation, convulsions ; les membres supérieurs et inférieurs sont le siège d'une contracture de fond entrecoupée de secousses cloniques violentes, surtout marquées à droite. A la face, quelques secousses musculaires ; les yeux sont réversés. On note du hoquet, de l'engouement à la déglutition salivaire ; l'abdomen est contracturé, creusé en bateau.

L'examen neurologique nous révèle : au membre inférieur des réflexes rotuliens et achilléens vifs, avec clonus inépuisable des deux côtés ; un signe de Babinski bilatéral ; les pupilles sont en mydriase des deux côtés ; elles sont égales, réagissent faiblement à la lumière, ne tenant pas la contraction.

Encore une fois, le cœur est régulier et bien frappé ; la tension artérielle n'a pas varié pour la maxima, la minima est imprenable. Enfin, la courbe thermique a fait un bond à 39°6.

Bref, ce tableau évoque soit un œdème cérébral, soit un coma du type hypoglycémique ; une ponction lombaire montre cependant une hypotension rachidienne, aussi est-il immédiatement pratiqué une ponction veineuse afin d'y doser le glucose sanguin ; on procède à une injection sous-cutanée de sérum sucré isotonique de 500 cm³, concurremment à une injection endoveineuse de 250 cm³ de sérum glucosé hypertonique. Le même phénomène déjà observé dans la journée survient.

Le jeune malade, au cours de l'injection intra-veineuse de sérum, sort de son coma, prononce quelques mots, demande à boire et est pris d'un frisson intense. Les contractures ont complètement disparu, les réflexes restent un peu vifs, le clonus et l'extension de l'orteil ne sont plus retrouvés.

Le lendemain matin, après une bonne nuit, l'état général est bon, aucune séquelle neurologique en dehors d'une mydriase bilatérale. La fièvre est maintenant élevée à 40°5, le pouls a tendance à ralentir. Ce même jour arrivent les résultats de laboratoire :

la glycémie, à 21 heures, le 27, était de 0 gr. 70 ;

à 9 heures, le 28, était de 1 gr. 56 ;

le liquide céphalo-rachidien était normal et contenait

180 milligrammes de sulfamide totale, 150 milligrammes de sulfamide libre.

Une numération globulaire montrait une légère hyperleucocytose. L'évolution, dans la suite, fut celle d'une typhoïde grave.

La température resta élevée jusqu'au 14 avril en plateau autour de 40°5. Le malade resta plongé dans un tephos marqué. L'état alarmant du jeune malade fit pratiquer trois immuno-transfusions les 14-15-16 avril ; elles furent suivies de la défervescence thermique, qui fut rapide et atteignit l'apyrexie trois jours après, pour s'y maintenir jusqu'à la sortie. L'enfant est sorti guéri le 16 mai 1942.

Nous avons exposé cette observation en détail afin de montrer l'aspect clinique des accidents observés chez ce sujet. Ainsi dans la même journée, trois épisodes se sont succédé et chacun a revêtu des caractères différents :

Un premier épisode d'agitation avec troubles visuels obnubilation, incapacité de mobilisation active.

Un second épisode comateux, flasque, soporeux, dont le sujet sort aux excitations fortes, cédant immédiatement à l'injection de sérum glucosé.

Un troisième épisode enfin, de coma avec convulsions épileptiformes avec signes d'irritation pyramidale, mydriase, cédant également avec une rapidité étonnante à l'injection de glucose.

Dans ces trois épisodes, excellente tenue cardio-vasculaire.

Ce sont là trois exemples bien typiques de ce que l'on voit au cours des syndromes hypoglycémiques, et ce même malade nous a fait, au cours de ces 12 heures d'accidents, trois formes cliniques qu'il est classique de décrire au cours de ces syndromes.

Examinons les données que nous fournit le tableau des explorations humorales. Nous constatons que ces accidents sont survenus alors que le taux de sulfamide

dans le sang était considérable, encore supérieur dans les tissus. Nous avons assisté ici, à un cas particulièrement net de blocage tissulaire avec anurie, blocage, objectivé par l'efficacité de l'injection de Rouge congo à 1 p. 100, que nous voyons suivie d'une diminution de la sulfamidomyélie, avec augmentation du taux sanguin et de l'élimination urinaire.

Le sujet pesant 42 kilogrammes, la dose de 8 grammes par jour (correspondant à environ 0 gr. 20 par kilogramme de poids) était-elle trop forte ? Avons-nous assisté à un accident d'ordre toxique ? L'hypoglycémie et ses accidents seraient-ils liés à cette administration trop massive, ce qui semblerait confirmé par la coïncidence du degré maxima de glycopénie avec le taux maxima de sulfamidémie ? Ou bien, au contraire, cette hypoglycémie était-elle indépendante de la sulfamidothérapie par le thiodiazol ? Il ne nous était pas possible de conclure sur ce cas unique ; du moins avons-nous l'attention éveillée.

Les observations que nous allons exposer vinrent confirmer les hypothèses que nous avons formulées.

Observation XII. — N° 7.041.

Mme Tu... Prudence, âgée de 46 ans, entre dans le service le 25 mars 1942. Onze jours auparavant, cette malade a présenté un état fébrile à 38°8 avec sueurs profuses. Cet état persistant, la notion de consommation de coquillages crus font procéder à une hémoculture et à un séro-diagnostic de Widal. L'hémoculture se montre positive à l'Eberth, le séro reste négatif.

La malade est vue à Pasteur au quatorzième jour de sa maladie, ne présentant pas de tufphos ; l'abdomen est météorisé ; le cœur est régulier, le pouls bat à 120, tension artérielle : 10,5-6. Rien à signaler pour le reste de l'examen.

Le 26 mars, la malade est soumise au 2254 R. P. à la dose de 8 grammes par jour.

Obs. 7044

Mme Tu..... Prudence

DATES.		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm ³)		GLYCEMIE (en grammes par litre)		ELIMINATION URINAIRE				
1942	n ^{ème} jour	Dose quoti- dienne	Dose totale	MOELLE		SANG		Volume des urines quoti- diennes (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
				S. totale	S. libre	S. totale	S. libre		taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	quotidien.	totale
26mars.		8	8	440	80	410	70		1200	3200	3.840	
27 —	1 ^{er} jour.	8	16	...	...	...	...		2250	2500	5.625	9.465
28 —	2 ^e —	8	24	...	...	425	400	0.70	1500	2800	4.200	13.665
29 —	3 ^e —	8	32	...	...	425	100	0.41	1200	2500	3.000	16.665
30 —	4 ^e —	8	36	440	440	...	...	...	...	...	...	...
31 —	5 ^e —	4	40	...	...	...	...	...	...	...	...	...
1 ^{er} avril	Débloage	..	..	..	..	..	..	0.93	1200	1800	1200	2.160
2 —		..	..	35	28	25	20		1200	400	70	0.120
3 —		..	..	...	...	...	...		1250	20	12	0.025
4 —		..	..	...	...	...	...		traces	traces	traces	traces
5 —		..	..	...	...	...	...		1250	traces	traces	traces
6 —		..	..	...	...	...	...		1200	traces	traces	traces
7 —		..	..	...	...	...	...		1700	traces	0	0
8 —		..	..	...	...	...	...		1500	0	0	18.970

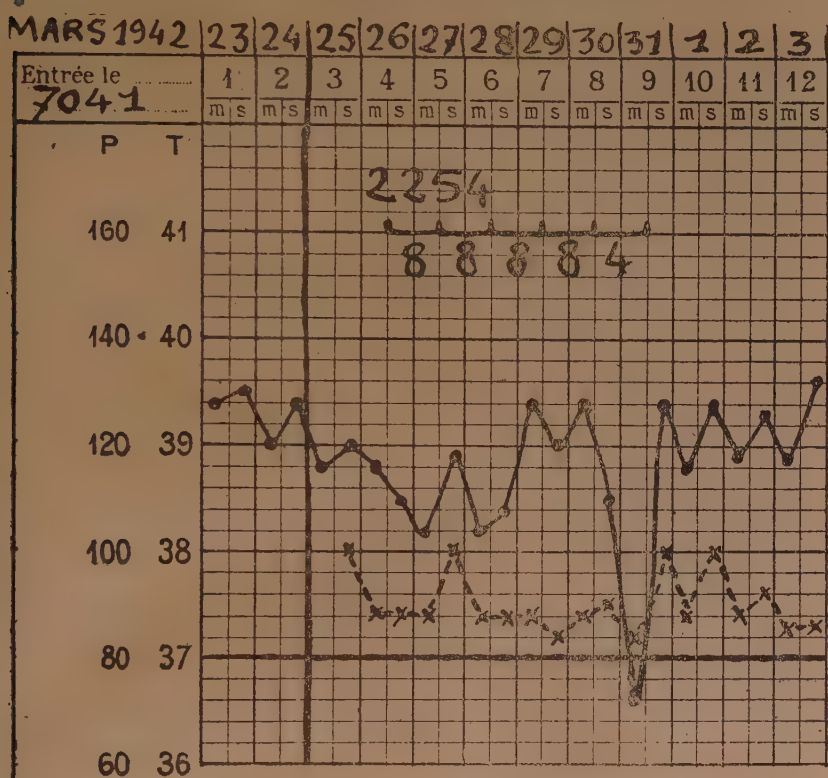
Taux d'élimination : 52.6 o/o

Taux d'élimination : 52.6 o/o

Les jours suivants, excellent état général, amorce de défervescence thermique, qui reste sans lendemain.

Dans la nuit du 30 au 31, la malade présente des sueurs profuses abondantes.

Le 31 au matin, la courbe thermique a fait une chute brutale à 36°6 ; la malade se trouve dans un état de prostration intense, pro-



nonce des paroles inintelligibles et sans lien ; aux questions posées, elle répond avec lenteur et avec difficulté, elle ne trouve pas ses mots. Elle prétend voir se dessiner devant ses yeux une multitude d'images noires et lumineuses, sous forme de cercles mobiles se croisant et s'entrecroisant, et l'on constate une nette diplopie. La malade voit deux et trois doigts au lieu d'un seul, et dit les voir comme à travers un voile. L'examen général montre une modification des réflexes qui sont nettement plus vifs.

L'analogie de l'aspect clinique nous fait craindre un accident comparable à celui du malade précédent. On suspend donc l'administration de 2254 R. P. et on procède à l'injection de 250 cm³

de sérum glucosé hypertonique par voie endo-veineuse, ainsi que de 10 cm³ de Rouge congo.

Au cours même de l'injection, sédation immédiate de l'état de torpeur, la malade se sent revenir à elle, la diplopie, les hallucinations visuelles disparaissent instantanément, la parole redevient aisée, la malade, euphorique, retrouve ses idées. Les réflexes tendineux sont moins vifs.

La réponse du laboratoire vient confirmer l'hypothèse antérieurement formulée : Glycémie du 30 mars au soir : 0 gr. 70 ; du 31 mars : 0 gr. 41.

Enfin sulfamidomyélie : 140 milligrammes de sulf. totale ; 110 milligrammes de sulf. libre ; sulfamidémie : 125 milligrammes de sulf. totale ; 100 milligrammes de sulf. libre. Azotémie : 0,28 p. litre.

Le 31 au soir, ascension thermique à 39°3.

Le 1^{er} avril : glycémie à 0,93.

Pendant toute la durée de l'accident, nous avons pu faire les mêmes constatations qu'auparavant : cœur d'une tenue parfaite, pas de modification notable du pouls, ni de la tension artérielle : 11-6.

L'évolution ultérieure fut celle d'une typhoïde de gravité moyenne ; la fièvre oscilla pendant quatre jours entre 39 et 39°5.

Le 4 avril, amorce du stade amphibole. L'apyrexie fut atteinte le 13 avril ; la malade sortit guérie le 28 avril.

Observation XIII. — N° 7040.

Le 25 mars 1942, entrainé à Pasteur M. Ma... Maxime, âgé de 32 ans, manoeuvre.

Le 21 mars, il présentait des céphalées avec ascension thermique qui atteint 40°8 deux jours après.

Le 24, dans la nuit, bouffées délirantes.

Examiné le lendemain à son entrée aux cliniques Pasteur, l'état général semble bon ; il n'y a pas de tumeurs ; l'abdomen est souple. Le cœur est régulier, la fièvre est à 40°. Rien à signaler au point de vue neurologique. Un séro-diagnostic est positif à l'Eberth à 1/320.

Le 26 mars, dans la nuit précédente, l'état s'est aggravé, une agitation intense est survenue, le malade a été pris d'un délire violent, s'est levé, a brisé une vitre. L'état nécessite la mise en camisole de force.

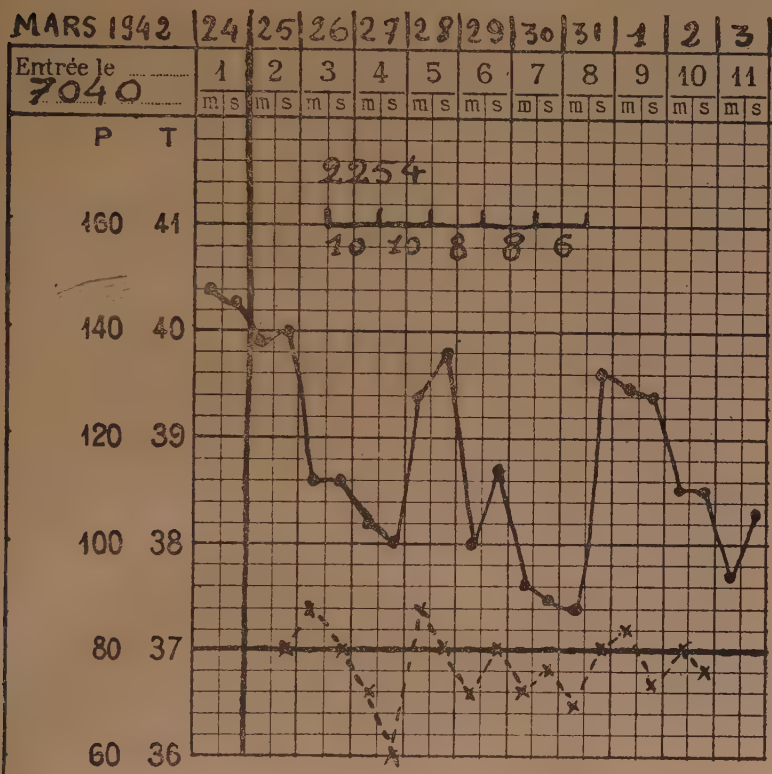
On décide d'administrer une dose de 10 grammes de 2254 R. P. par jour.

Le 27 mars, l'état général semble amélioré, défervescence thermique.

Le 28 mars, le délire a repris dans la nuit avec plus d'intensité. Le dosage de la sulfamide dans les humeurs montre un taux

élevé de la sulfamidémie : 140-125. La dose quotidienne de 2254 R. P. est abaissée à 8 grammes par jour.

Cependant le délire persiste, toujours plus violent, ainsi que l'agitation. L'état général est grave, la prostration intense ; les sueurs sont profuses ; la température a fait un brusque clocher à 39°8, puis dessine une chute rapide qui, de 40°, atteint 37°6 le 30. On abaisse la dose de 2254 R. P. à 6 grammes, mais l'allure des-



cendaite de la courbe thermique persiste, et l'on trouve le 31 mars à 5 heures du matin le sujet calme, tout délire a disparu, la température est à 37°4.

Une heure après, le malade est tombé brusquement dans un coma complet ; affalé dans son lit, immobile, il ne répond pas aux questions, ne réagit pas aux excitations ; la respiration est calme, les pupilles sont égales, myotiques, réagissent faiblement à la lumière ; l'examen neurologique montre des réflexes achilléens vifs, déclanchant des deux côtés un clonus inépuisable. Les cutanés plan-

taires se font en extension des deux côtés. Le cœur est en parfait état, la tension artérielle est à 14-6.

Survenant quelques jours après le premier incident observé, on suspecte là encore un coma par hypoglycémie. On injecte 250 cm³ de sérum glucosé hypertonique par voie intra-veineuse. Une fois de plus l'injection n'est pas terminée que le malade sort de son coma et prononce quelques mots. Il est lucide. Le clonus, le Babinski ont complètement disparu ; le délire a cessé et le malade est en tufhos léger. La fièvre est remontée à 39°6.

L'évolution ultérieure se fera sans complication, la température oscillant autour de 38°, atteint l'apyrexie le 18 avril, au trentième jour de la maladie. Le malade sort guéri le 5 mai 1942.

Les explorations humorales ont donné les résultats suivants :

Dates	Dose totale de sulfamide	Sang		Moelle sternale		Glycémie
30 mars...	36 gr.	160	135			0 gr. 60
31 mars...	42 gr.	125	90	160	120	0 gr. 45
1 ^{er} avril...		75	50			1 gr. 29

Ainsi nous fumes conduits par la fréquence de ces accidents d'hypoglycémie à compléter la surveillance de nos malades, par la surveillance journalière du taux de glucose sanguin. Il était en effet prudent d'éviter à ces malades, fragiles entre tous, la charge supplémentaire d'accidents qui, pour être plus dramatiques que graves, pouvaient néanmoins leur être fort préjudiciables. De plus, l'obligation d'interrompre prématurément le traitement constituait un obstacle, qui nous otait la possibilité de juger objectivement de l'action du sulfathiodiazol.

En conséquence, nous avons adopté une nouvelle ligne de conduite. Elle consistait en une surveillance

journalière du taux de concentration sanguine en sulfamide, parallèlement au contrôle de l'élimination urinaire ; en outre, dosage quotidien de la glycémie et administration de sucre à nos malades, à la moindre alerte.

Telle fut la conduite adoptée chez la malade suivante.

Observation XIV. — N° 7103.

Il s'agissait en l'occurrence d'une jeune foraine âgée de 22 ans, M^{lle} Du... Isabelle, qui, une semaine environ après consommation de palourdes crues, vit sa température s'élever progressivement et atteindre 40° au bout de quatre à cinq jours. Cet état fébrile, les antécédents de consommation coquillière firent pratiquer une hémoculture et un séro-diagnostic de Widal.

A son entrée aux cliniques Pasteur, le 22 avril 1942, on notait : bon état général, pas de tumeurs, abdomen souple, selles normales ; le cœur était en parfait état, le pouls battait à 110 pour une fièvre de 40°6. Rien à signaler d'autre part.

Cette malade fut soumise à dater du 23 avril au 2254 R. P. à la dose de 8 grammes par jour en adoptant la ligne générale de conduite fixée.

Un dosage de la glycémie pratiqué avant toute chimiothérapie et à jeun, la montre s'élevant à 1 gr. 13.

Vingt-quatre heures après, alors qu'une dose totale de 8 grammes a déjà été administrée, la glycémie à jeun n'est plus qu'à 1 gr. 01. Le deuxième jour, le taux n'est plus que de 0 gr. 80 ; il est prescrit alors une dose journalière de 100 grammes de sucre à prendre concurremment au 2254 R. P. Le lendemain, baisse du taux glycémique à 0,75 ; on joint 120 grammes de sucre au traitement. La glycémie du 27 se montre étonnement élevée, le taux du sucre administré est diminué et abaissé à 50 grammes.

Pendant ces quatre jours, la fièvre est restée entre 40° et 40°6. Aucune modification de l'état général.

Mais le 28, lors de la visite du matin, nous trouvons la malade abattue, elle semble lointaine, indifférente, tient des propos incompréhensibles, répond avec difficulté aux questions qui lui sont posées, cherche ses mots. Elle prétend ne distinguer les objets qui l'entourent qu'à travers un brouillard épais, se plaint d'une sensation de torpeur invincible. On cesse l'administration de 2254 ; la malade a pris 38 grammes. Une glycémie d'urgence est demandée. Faite aussitôt, elle révèle une glycopénie importante : 0 gr. 32.

TABLEAU: E. Obs. 7103 Mme Du... Isabelle

DATES		TRAITEMENT		SANG		GLYCEMIE (en grammes par litre)	ELIMINATION URINAIRE			
	n ^{eme} jour	Dose quoti- dienne	Dose totale	S. totale	S. libre		Volume des urines quoti- diennes (en cm ³)	SULFAMIDURIE		
		gr.	gr.			S. totale		S. libre	quotidien. totale	
1942										
23 avril.....		8	..	..	40	1.13	750	2200	1500	1.650
24 —		8	16	400	90	1.01	750	3000	2500	2.250
25 —		8	24	410	100	0.80	800	4000	3500	3.200
26 —		8	32	440	125	0.75	900	3500	3000	3.150
27 —		6.50	38.5	425	100	3.20	1000	3500	3000	3.500
28 —		..	..	90	60	0.32	1050	2200	1800	2.310
29 —		..	..	50	36	0.48	350	1200	800	0.650
30 —		..	..	traces	traces	1.29	450	280	180	0.126
1 ^{er} mai.....		..	..	..	..	1.17	400	60	45	0.024
2 —		..	..	..	..		500	traces	traces	traces
3 —		..	..	..	..		450	traces	traces	traces
4 —		..	..	..	..		500	traces	traces	traces
5 —		..	..	..	..		500	traces	traces	traces
6 —		..	..	..	..		650	0	0	0
7 —		..	..	..	..					
										<u>16.870</u>

Taux d'élimination : 43 8 o/o

La malade est en imminence de coma. Une injection intra-veineuse de sérum sucré hypertonique est pratiquée. La malade se sent immédiatement mieux, elle revient à elle, elle s'exprime avec facilité et se réjouit de distinguer les objets environnants avec netteté.

A 18 heures, l'état général est bon, pas de tuphos, esprit et réponses clairs, la glycémie, à midi, était remontée à 1 gr. 48.

Le lendemain, 29 avril, glycémie à 1 gr. 29, bon état général.

Pendant toute la journée de cet incident, la fièvre est restée élevée à 40°, elle n'a pas dessiné le V constaté chez les autres sujets.

Par la suite, l'évolution fut celle d'une fièvre typhoïde de gravité moyenne, la fièvre resta élevée en plateau à 40° pendant six jours.

On pratiqua trois immunotransfusions, les 3, 4 et 5 mai. L'apyrexie fut atteinte cinq semaines après le début de la maladie.

Il nous suffit de jeter un regard sur le tableau du bilan sulfamidé de cette malade pour constater combien sont étroitement liés, ici, les taux de la sulfamidémie et ceux de la glycémie. Abstraction faite de la poussée hyperglycémique du 27 avril, qui ne s'est pas accompagnée de glycosurie

il semble bien que le sulfathiodiazol agisse sur la glycémie en la diminuant et ceci en proportion de sa concentration. Constatons également le taux extrêmement bas de la glycémie, alors que la malade absorbait une quantité assez importante de sucre.

Ainsi, coup sur coup, avons-nous assisté, chez quatre typhiques soignés à Pasteur, à une série d'accidents survenus au cours de la thérapeutique par le 2254 R. P. La sécurité que devait nous donner la surveillance quotidienne de la glycémie s'était avérée toute relative. Le sucrage de nos sujets, dès l'apparition de la glycopénie, ne les mettait pas à l'abri de la menace d'incidents.

Nous devons donc tenter d'empêcher l'apparition de l'hypoglycémie. Une malade atteinte de dothiérien-térie nous permit d'orienter notre conduite selon ces données.

Observation XV. — N° 7106.

Mlle H... Josette, sans profession, âgée de 22 ans, présente, le 17 avril 1942, un épisode fébrile à 38° 2, quelques douleurs abdominales diffuses, une constipation opiniâtre. La température progressivement atteint 40°. Le diagnostic clinique de fièvre typhoïde est fait, aidé par la notion de consommation d'huîtres ; une hémoculture le 23 avril est positive pour l'Eberth.

A l'entrée, le 24 avril, asthénie profonde, pas de tymphos. L'abdomen est souple. La fosse iliaque droite est sensible et gargouillante. La rate est percutable. Le cœur est régulier et bien frappé. Le pouls bat à 88 pour une température à 40°. Tension artérielle : 10-5,5. Les selles sont diarrhéiques, jus de melon, fréquentes. Rien à signaler d'autre part.

En somme, tableau de fièvre typhoïde de gravité moyenne, vue au septième jour de la maladie.

On décide de soumettre la malade au 2254 R. P. en administrant simultanément de fortes quantités de sucre *per os*. Les dosages de sulfamide dans le sang et de glycémie seront faits tous les jours.

La glycémie au départ l'élève à 1 gr. 05.

Le 28 avril : amorce de l'abaissement thermique. Excellent état général.

Les jours suivants, la défervescence thermique se confirme ; l'apyrexie est atteinte le 4 mai 1942 après neuf jours de traitement et reste définitive. Les trois derniers jours de traitement la dose de 2254 est diminuée. La malade sort guérie le 16 mai 1942. Le séro-diagnostic n'a été positif que le 1^{er} mai à l'Eberth.

Pendant le traitement, la malade a reçu 50 grammes de sucre le premier jour, 75 grammes le second, 100 grammes les jours suivants jusqu'à cessation du traitement.

Le produit a été admirablement bien supporté, aucune cyanose, aucun signe d'intolérance gastrique, aucun symptôme pouvant faire craindre la possibilité d'accident hypoglycémique.

Le tableau des dosages frappe immédiatement par le taux considérable de la sulfamidémie. D'emblée, le premier jour, la concentration a atteint un chiffre élevé, qui s'est maintenu pendant toute la durée du traitement, atteignant même des chiffres impressionnants. On peut noter l'existence, le 30 avril, d'une importante disso-

TABLEAU : D. Obs. 7106

Mme H... Josette

DATES	TRAITEMENT	TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm ³)		GLYCÉMIE (en grammes par litre)		ELIMINATION URINAIRE			
		MOELLE STERNALE		SANG		Volume des urines quofi diennes (en cm ³)	SULFAMIDURIE		
1942	n ^{eme} jour	Dose quoti- dienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		gr.	gr.					quotidien. totale	
25 avril.	...	8	8	...	100	1.05	2000	1800	1.000
26 —	...	8	16	...	160	0.95	1800	1500	2.160
27 —	...	8	24	...	100	0.84	2200	1800	2.640
28 —	...	8	32	...	110	0.80	1800	1500	3.780
29 —	...	8	40	...	30	0.82	1800	1500	4.860
30 —	...	8	48	190	75	1.09	1800	1500	2.880
1 ^{er} mai.	...	8	56	...	135	0.90	2500	2000	3.500
2 —	...	8	63	160	120	...	3000	2500	3.300
3 —	...	7	69	...	180	1.03	2800	2500	2.240
4 —	...	6	75	...	450	0.90	2200	2000	4.400
5 —	...	6	75	...	60	0.88	5500	5000	6.600
6 —	...	..	..	...	...	0.93	3200	2800	0.960
7 —	...	..	..	traces	traces	...	1500	1000	0.600
8 —	...	..	..	...	...	0.72	400	320	0.180
9 —	...	..	..	...	...	...	80	55	0.156
10 —	...	..	..	...	...	...	traces	traces	
11 —	...	..	..	...	...	...	traces	traces	
12 —	...	..	..	...	...	...	traces	traces	
13 —	...	..	..	...	...	...	traces	traces	
14 —	...	..	..	...	...	...	traces	traces	
AN	...	..	..	...	...	...	0	0	

39 256

39 256

ciation hëmo-mëdullaire transitoire ; elle traduit un phënomëne de blocage spontanëment rësolu, et qui n'eut aucun ëcho clinique. L'existence de taux aussi importants de sulfamidëmie aurait, à coup sur, chez nos sujets antërieurement traitës, provoqué l'apparition d'accidents graves. Ici, par contre, si la glycëmie a marquë un flëchissement dës le dëbut du traitement, elle s'est maintenue rëguliërement à des taux assez ëlevës pour qu'il ne se soit pas produit d'incident.

On peut encore remarquer quë la courbe glycëmique suit en sens inverse les variations de la sulfamidëmie.

Bref, en adoptant notre nouvelle conduite de traitement, attaquant une typhoïde de gravité moyenne au huitiëme jour de la maladie, nous avons assistë à une dëfervescence quasi immëdiate de la température avec sëdation rapide de tous les symptômes typhiques. L'apyrexie ëtait amorcëe dix-sept jours aprës le dëbut de la maladie ; la guërisson ëtait obtenue vingt-huit jours aprës le dëbut.

Au point de vue humoral, nous avons pu, contrairement aux cas antërieurs, obtenir des taux de concentration considërables, sans perturbation grave de la glycorëgulation, avec absence totale de tout signe d'intoxication ou d'intolërance.

On peut admettre qu'en rëduisant, par notre conduite thërapeutique, la menace d'accidents, en permettant ainsi au produit d'offrir son rendement maximum sans quë nous fussions contraints d'interrompre prëmaturëment la mëdication, l'évolution de cette dothiëntërie a ëtë favorablement influencëe par le 2254. Elle fut sûrement ëcourtëe, sa gravité fut probablement attënuëe.

B. — INTERPRÉTATION CLINIQUE

Ainsi quatre sujets traités par le 2254 R. P. réalisent presque simultanément au cours du traitement des accidents d'allure impressionnante, et qui, chaque fois, nous obligent à suspendre la sulfamidothérapie. Nous avons à dessein respecté l'ordre chronologique dans lequel nous avons assisté à ces accidents, afin de montrer par quelles étapes nous sommes passés, comment nous avons été conduit à en faire le diagnostic de nature et, en conséquence, comment nous avons été appelé à modifier notre conduite thérapeutique.

L'analyse symptomatique de ces accidents permet d'y reconnaître un certain nombre de points communs.

Le contexte clinique, en particulier, est frappant par l'identité d'aspect revêtu chez tous nos sujets. Il fut caractérisé par :

- L'installation rapide du syndrome sans manifestation prémonitoire ;

- L'abaissement brutal de la température, qui s'inscrivit en V aigu sur la courbe thermique ;

- La fréquence des sueurs profuses ;

- L'absence de toute modification tensionnelle ;

- L'absence de trouble cardiaque (le cœur, chez tous nos sujets, semblait rester étranger au drame qui se jouait, il gardait chaque fois son rythme immuable ainsi que sa tonicité) ;

- L'absence de trouble respiratoire ;

- La fréquence de l'hyperleucocytose en lieu et place de la leucopénie classique de la fièvre typhoïde.

En dehors de ces phénomènes d'ordre général, d'au-

tres manifestations se sont rencontrées chez nos sujets avec une particulière fréquence. Ce sont :

1^o *Des troubles oculaires :*

a) *Les uns, subjectifs*, ont été tantôt une impression de brouillard épais, de voile posé devant les yeux ; chez un autre de nos sujets la vision de scotomes obscurs, ou au contraire scintillants, de formes géométriques mobiles, ces impressions alternant avec une diplopie très nette.

b) *Les autres objectifs*, nous avons constaté soit de l'inégalité pupillaire ou de la mydriase, soit du myosis.

2^o *Des troubles moteurs.* — Les uns ressentaient une sorte de défaillance, d'abattement, de lassitude profonde, alors qu'un autre, au contraire, présentait un état d'agitation intense et désordonnée, d'impulsions motrices sans but. Des contractures de topographies diverses furent encore observées.

3^o *Des troubles des réflexes.* — S'ils furent inconstants et non réunis chez tous nos malades, nous avons retrouvé cependant avec fréquence la présence de signes pyramidaux : clonus rotulien ou trépidations épileptoïdes du pied, polycinétisme des réflexes, Babinski uni ou bilatéral, Rossolimo, Bechterew-Mendel. Ils furent constatés au cours de ces accidents, commencèrent et disparurent également avec eux.

4^o *Des troubles psychiques.* — Ils furent constants, atteignirent tous les degrés depuis le plus banal, l'obnubilation, au cours de laquelle nos sujets semblaient étrangers au monde, semblant sortir d'un rêve aux sollicitations extérieures, jusqu'à l'état de confusion mentale où les mots les plus invraisemblables, les idées

sans suite traduisaient l'état de désorientation profonde où ils se trouvaient. Un autre sujet fut pris d'un délire psycho-moteur particulièrement intense.

5° *Troubles de la parole.* — Chez tous on notait des troubles de l'élocution. La parole était lente, bredouillée ; les mots prenaient la place d'autres, les réponses aux questions ne se faisaient pas ou se faisaient mal ; l'acte psychique se faisait avec un retard considérable.

Enfin, le groupement des symptômes se fit selon des modes très variables : tantôt les symptômes subjectifs seuls réalisaient un tableau de malaise bien particulier, mais toujours identique à lui-même ; d'autrefois, le tableau fut plus dramatique, et nous assistâmes soit à un coma flaccide, profond, soporeux, avec ou sans signes neurologiques, soit à un coma convulsif, épileptiforme.

Un de nos malades réalisa devant nous ces trois tableaux dans une succession particulièrement impressionnante en vingt-quatre heures.

Cette liste de symptômes pourrait encore se trouver allongée par de multiples autres manifestations secondaires constatées chez nos sujets, mais cette simple analyse, par sa richesse, évoque d'emblée les tableaux que réalise l'hypoglycémie [19], ce syndrome au cortège symptomatique si varié et si polymorphe. Nous pourrions en rencontrer tous les éléments chez les malades que nous avons observés. D'ailleurs, deux tests incontestables vinrent apporter la confirmation de la nature des accidents :

Ce fut d'abord un *test humoral* : l'abaissement du taux du glucose sanguin fut retrouvé à tous coups au cours des accidents, et abaissé parfois en de fortes pro-

portions. Cependant le taux de la glycopénie ne fut pas constant, et les manifestations cliniques ne corresponderaient nullement à un taux déterminé de sucre sanguin. Le coma fut atteint à un taux de 0 gr. 70 chez un de nos sujets, alors qu'un autre ne présentait à 0 gr. 32 qu'un état d'obnubilation et de désorientation.

Ce fut ensuite un *test thérapeutique*, véritable pierre de touche de la nature glycopénique de l'incident. Le retour à la vie quasi immédiat, à la fin ou au cours de l'injection intra-veineuse de sérum hypertonique, était la signature du trouble originel. Son entier succès réduisait l'accident dramatique au simple rang d'accident bénin. Le maintien de cette thérapeutique, consolidée par l'absorption de sucre par voie orale, permettait d'éviter toute rechute glycopénique.

Du fait de la connaissance de ces accidents, maintenant bien individualisés, il nous faut faire un retour en arrière et reconsidérer les cas mortels si particuliers que nous n'avions pu étiqueter à l'époque, et qui réalisèrent des tableaux dont le *primum movens* nous échappa.

A la lumière de ces notions nouvelles, la lecture de l'observation VI permet de l'assimiler à ces accidents d'hypoglycémie. N'y retrouve-t-on pas des caractères communs à toutes nos observations ?

Même aspect de la courbe thermique faisant une chute vertigineuse ; même aspect clinique, réalisant d'abord un état de malaise mal défini, s'exagérant à l'absorption du produit, sueurs profuses, fringales, et insensiblement établissement d'un coma profond, soporeux, s'accompagnant de signes d'irritation pyramidale ; cette inertie fait rapidement place à des contractures de topographie variables, mobiles, se modifiant sans la moindre systématisation. Enfin, dernier test, le taux

de la glycémie qui, malgré l'injection préalable de sérum glycosé hypertonique, se montre abaissé à 0 gr. 80.

Il semble bien que la dose de 12 grammes (correspondant à plus de 0 gr. 20 par kilogramme de poids) fut trop élevée, un syndrome d'hypoglycémie grave fut réalisé d'emblée. Entré rapidement dans la phase d'irréversibilité, les injections de sérum glucosé hypertonique répétées en grand nombre ne pouvaient plus l'influencer. Il est probable qu'à la lumière des connaissances que nous avons acquises ultérieurement, cette malade eût pu être sauvée.

Ce sont ces mêmes notions qui nous permettent également de revenir sur le cas mortel de l'observation II et d'interpréter l'accident terminal vu chez cette malade comme une forme grave et mortelle d'hypoglycémie.

L'allure clinique permet de rapprocher ce cas de ceux déjà décrits : coma profond, précédé par une phase de somnolence, avec quelques signes d'irritation pyramidale, chute thermique foudroyante à 35° et mort.

On peut admettre que cette malade, ayant subi un premier traitement sulfamidé, présentait de ce fait un terrain sensibilisé ; la reprise thérapeutique à forte dose, réalisant une considérable concentration sanguine, exacerbant le pouvoir hypoglycémiant du sulfathiodiazol, créa d'emblée une hypoglycémie importante, qui, du fait qu'elle resta ignorée, entraîna rapidement la mort. Il est probable également que cet accident survenant après une longue maladie cachectisante, chez un sujet en état de dénutrition, déficient endocrinien, trouvait là des facteurs propices à une évolution fatale.

Enfin, on peut rattacher à l'hypoglycémie les brusques défervescences thermiques observées au cours de

l'évolution d'une typhoïde à forme ataxo-adyynamique qui ne se manifestèrent cliniquement que par une sensation de faim douloureuse (Obs. III).

C. — INTERPRÉTATION ÉTIOLOGIQUE

Le diagnostic clinique d'hypoglycémie une fois établi, il restait encore à chercher le facteur responsable de ces accidents. Le fait de constater ces phénomènes chez des sujets atteints de fièvre typhoïde, pouvait-il autoriser de rattacher à cette affection, cette action glycopénique ?

Si l'on s'en tient à l'aspect clinique de ces accidents, il est certes courant de rencontrer au cours des fièvres typhoïdes des chutes brutales de la température, s'accompagnant d'obnubilation profonde ou marquant l'entrée de la maladie dans un coma torpide ou même convulsif. Ces états de collapsus liés soit à une insuffisance surrénale aiguë ou à des troubles bulbaires, n'en possèdent pas moins un signe accompagnateur constant, nous voulons parler de l'effondrement tensionnel. De plus, il est exceptionnel de voir survenir ces accidents sans y déceler une participation myocardique. Certaines manifestations encéphalitiques peuvent également réaliser ces troubles psychomoteurs, ces comas convulsifs. Mais jamais on n'obtient de modifications aussi accentuées de la glycémie. Et si le sérum glucosé hypertonique a pu, en certaines circonstances, améliorer ces états, il ne l'a fait qu'à titre d'apport énergétique, d'élément de soutien, de tonicardiaque ; jamais il n'a réalisé ces résurrections que l'on a pu constater chez nos sujets.

Enfin, dernier argument, nous avons assisté à l'écllosion d'un accident analogue chez un sujet atteint de pneumonie franche lobaire aiguë, à forme délirante et ataxique grave. A ce titre, on peut concevoir l'intervention de l'atteinte profonde de l'état général comme un facteur, plus favorisant que provocateur, d'hypoglycémie.

Peut-être l'insuffisance surrénale fonctionnelle, qu'il est maintenant classique de considérer comme fréquente au cours des maladies infectieuses générales cachectisantes que sont les typhoïdes, et toutes les infections locales à retentissement profond sur l'état général, y joue-t-elle un rôle ?

Il faut donc considérer le 2254 R. P. comme le facteur étiologique responsable de cette chute glycémique.

Là encore il faut rechercher l'élément en cause.

L'hypoglycémie est-elle due au noyau sulfamide ? Il ne le semble pas, mais ceci jusqu'à la preuve qui dévoilerait ultérieurement le rôle hypoglycémiant des sulfamides. Or, il n'a jamais été fait mention d'accidents de cette nature au cours des multiples traitements sulfamidés institués depuis 1935, même les essais de sulfamidothérapie appliqués aux fièvres typhoïdes n'ont réalisé de tels aspects.

Nous concluerons donc à la responsabilité des composants particuliers de 2254 R. P. dans l'étiologie de l'hypoglycémie et de ses accidents graves.

Le rapprochement des cas observés et la constance des perturbations de l'équilibre glycémique constatées, permettent d'affirmer l'action hypoglycémiante du 2254 R. P. Cette action est constante, elle le fut au moins chez tous nos malades gravement touchés ; mon excellent ami MÉTROPOLITANSKI, dans sa thèse inaugu-

rale, étudie les troubles que l'absorption du 2254 R. P. à titre expérimental crée dans la régulation glucosée [35].

Il suffit de considérer les tableaux de dosages accompagnant certaines de nos observations, pour constater le parallélisme des courbes de la sulfamidémie et de l'hypoglycémie. Leurs variations sont parallèles, mais elles ne sont pas proportionnelles. Tel taux de sulfamidémie ne correspond pas à un chiffre donné d'hypoglycémie, de même qu'il n'y a pas relation entre ce chiffre et les manifestations cliniques qu'il entraîne. Ainsi, si l'on ne peut pas inférer sur la relation entre la sulfamidothiodiazolémie, la glycémie, l'état clinique, l'on peut cependant affirmer que le sulfamidoisopropylthiodiazol crée des perturbations de l'équilibre glucosé, en l'abaissant, et peut en conséquence provoquer des accidents cliniques liés à l'hypoglycémie, d'allure toujours dramatique, parfois graves et même mortels, si la connaissance n'en est pas déterminée.

Le rôle du sulfathiodiazol étant précisé, reste à élucider le mécanisme par lequel agit le produit, en un mot quelle est la pathogénie de cette hypoglycémie ?

D. — INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

Nous ne pouvons concevoir la pathogénie de ces accidents qu'à travers le vague d'hypothèses non confirmées. Des travaux sont actuellement en cours au laboratoire de physiologie de M. le professeur HÉDON dans le but d'en éclairer le mécanisme (1). Nous tenons à le remercier ainsi que le docteur LOUBATIÈRES de nous

(1) D'ores et déjà les premiers résultats acquis sur le Chien confirment les constatations faites cliniquement et expérimentalement sur l'Homme.

avoir si spontanément honoré de leur haute collaboration.

Il nous faut, dans un premier temps, faire un rappel superficiel du système glyco-régulateur afin de limiter le champ sur lequel devront porter nos investigations.

LA GLYCO-RÉGULATION

Elle dépend de plusieurs facteurs tous solidaires, s'intégrant dans une chaîne dont chaque maillon peut être lésé et créer des perturbations glycémiques.

L'organisme directeur de commande de ce système est constitué par des centres glyco-régulateurs supérieurs situés au niveau du mésencéphale, dans la région hypothalamique, qui, par l'intermédiaire de noyaux relais bulbaires ou médullaires et du système neuro-végétatif, tiennent sous leur contrôle un ensemble de glandes endocrines, dont les fonctions maintiennent le taux du glucose à un taux sensiblement égal.

L'organe essentiel est le foie, dont le rôle est de mettre en réserve le glucose sanguin sous forme de glycogène. Ce réservoir est ainsi capable de rendre à la circulation, en cas de baisse du taux glycémique, la quantité de glucose nécessaire à le rétablir.

Le système musculaire également fixe le glucose sanguin sous forme de glycogène.

Le fonctionnement hépatique est sous la dépendance de deux systèmes glandulaires où les rôles essentiels sont joués :

1° *Par le pancréas.* — Organe hypoglycémiant par son hormone : l'insuline. L'insuline agirait sur la glycémie de trois façons [23] :

a) une action directe glycolytique, par laquelle l'insuline active la combustion et la désintégration des glucides sanguins ;

b) une action indirecte par laquelle elle commande et active la fixation hépatique du glucose. Elle active également la fixation glucosée musculaire ;

c) pour d'autres enfin, elle agirait en métabolisant le sucre du sang et des tissus en le transformant en corps non assimilable par l'organisme.

2° *Par les surrénales.* — Organes hyperglycémiant, dont l'activité sur la glycorégulation se fait par l'intermédiaire de :

a) *la médullo-surrénale* dont l'hormone adrénalinique active la mobilisation et la désintégration du glycogène hépatique et s'oppose à la glycolyse ;

b) *la cortico-surrénale*, dont le rôle sur la glycémie est essentiel. L'hypoglycémie fut en effet mise en évidence par PORGES en 1909 [20] au cours des syndromes addisonniens. Elle est également prononcée après décoloration des surrénales [21-22].

3° *Par l'hypophyse et la région infundibulotubérienne* [23] dont l'action est biphasique : d'abord hyperglycémiant par décharge adrénalinique, secondairement hypoglycémiant par compensation, en provoquant une sécrétion insulinique. La grande tolérance aux hydrates de carbone et les troubles de la régulation glucosée au cours des syndromes hypophysaires furent mis en évidence par CUSHING [24].

4° Ce système est enfin complété par la glande thyroïde, les glandes génitales.

De plus, une carence glucidique alimentaire diminuant le taux du sucre sanguin, empêchant la mise en réserve de glycogène, sera un facteur important d'hypoglycémie.

L'équilibre glucosé est maintenu par un antagonisme glandulaire opposant deux groupes : l'un surrénalo-hypophyso-thyroïdien, l'autre pancréatique.

Une lésion d'un seul élément de cette chaîne va entraîner une perturbation grave de la glycémie agissant dans le sens hyper ou hypo selon l'organe atteint. En outre, grande est la fréquence des syndromes pluriglandulaires, où plusieurs glandes à fonctions viciées, agissant en synergie, aggraveront encore le trouble glycémique. Parmi ces dyssynergies glandulaires, l'une des plus fréquentes est sans conteste l'association hyperinsulinisme, insuffisance surrénale [36].

Au total l'hypoglycémie peut dépendre :

— d'une lésion isolée des centres nerveux : hypothalamiques, bulbaires, etc... ;

— d'un hypofonctionnement surrénal, soit addisonnien, soit au cours de ces insuffisances surrénales rencontrées au cours des maladies infectieuses générales graves. (Ces sujets présentent d'ailleurs une grande sensibilité à l'insuline) ;

— d'un hyperfonctionnement insulinique ;

— d'une insuffisance hépatique ou d'une glycopexie hépatique exagérée.

Enfin l'hypoglycémie peut dépendre de troubles conjugués de ces glandes.

Il nous reste à trouver le facteur composant du 2254 R. P. responsable avec une telle constance de ce trouble du métabolisme sucré.

Si l'on se reporte aux dosages de sulfamidothioudiazol pratiqués sur les prélèvements nécropsiques de l'observation n° VI, on remarque l'importance des rétentions hépatique et thalamique, qui se chiffrent respectivement par 500 milligrammes et 600 milligrammes pour mille. Le taux observé au niveau des surrénales est manifestement moins important.

Cette constatation a orienté notre attention, et nous avons tendance, jusqu'à confirmation ou infirmation expérimentale, à considérer la grande richesse du 2254 R. P. en soufre comme étant l'agent probablement en cause de cette hypoglycémie.

La physiologie du soufre montre qu'il est en effet fixé avec prédilection par trois organes :

1° Par *la surrénale* avant tout, qui, à l'état physiologique, est l'organe le plus puissamment thiopexique. Sa richesse en soufre varie de 8 à 11 p. 100 de son poids, représentée surtout sous forme de glutathion ou soufre oxydé. Fixé au niveau de la corticale, il joue un rôle essentiel d'oxydo-réduction, il est également un élément de défense et de soutien de premier ordre. Or, la synthèse du glutathion se fait à partir du soufre libre du sang ; elle est proportionnelle au degré d'activité de la cortico-surrénale ; vienne cette activité à baisser, le pouvoir d'oxydation des surrénales se verra diminué d'autant, le taux du glutathion sanguin s'abaissera, le taux du soufre libre inutilisé augmentera dans de grandes proportions dans le sang.

Ce syndrome humoral est particulièrement net au cours des insuffisances surrénales addisonniennes ou survenant au cours des maladies infectieuses. Ces sujets présentent de plus une labilité toute spéciale à l'insuline [25, 26, 27, 28].

2° *Le foie*, qui fixe également le soufre en l'oxydant. La fixation du glycogène est parallèle à cette oxydation du soufre.

3° *Le pancréas* : l'insuline est en effet une hormone riche en soufre, qu'elle contient sous la forme d'un acide aminé soufré : la cystine. L'activité de l'insuline est fonction de l'association de cet élément avec les autres acides aminés qui la composent ; elle est surtout proportionnelle à la quantité de cystine, donc de soufre qu'elle contient. La perte d'un sixième de son poids de soufre supprime l'activité de l'insuline.

L'administration à doses importantes de 2254 R. P. réaliserait, à la faveur d'une dissociation chimique, un apport de soufre en excès ; du fait de l'insuffisance sur-rénale, la fixation du soufre sur cette glande se faisant peu ou mal, le taux de la thiémie se maintiendrait élevé.

Il est concevable qu'à l'occasion de cet excès de soufre, le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline se trouverait accru, d'autant plus que s'adressant à un terrain particulièrement sensible à l'action insulinique. Ceci, coïncidant avec une activation de la fixation glucosée hépatique et avec l'inhibition des centres thalamiques de contrôle, ces conditions agissant dans un sens commun, entraîneraient une baisse importante de la glycémie, à tel point, qu'ignorée, elle pourrait déclancher des accidents graves et même mortels. A ceci viendrait s'ajouter un facteur alimentaire favorisant. Les accidents sont survenus chez des sujets soumis à un régime particulièrement restreint, ayant subi antérieurement à leur maladie une carence glucidique certaine, liée aux conditions alimentaires actuelles de la population.

Nous ne pouvons encore considérer l'ensemble de cette interprétation pathogénique qu'à titre d'hypothèse demandant à être confirmée ultérieurement.

CHAPITRE V

CONCLUSION DE LA SECONDE PARTIE

Nous voici donc arrivé au terme de notre étude sur l'action du nouveau composé sulfamidé 2254 R. P. sur la fièvre typhoïde.

Notre expérimentation porta, au total, sur quinze observations ; il nous faut les reprendre, les grouper afin de discuter les résultats sur l'ensemble.

Nous classerons ces observations en cinq groupes :

Premier groupe. — Les cas où l'institution d'un traitement sulfamidé semble avoir heureusement influencé l'évolution générale de la maladie ; nous y classerons les observations I, IV, V, XV, au cours desquelles l'institution du traitement fut suivie d'une défervescence thermique rapide, évoluant d'une seule tenue vers la guérison.

Deuxième groupe. — Où nous classerons les cas où l'action fut douteuse, mais à tendance favorable.

Observation III. — Forme ataxo-adynamique attaquée au treizième jour ; l'amélioration est surtout subjective, traduite tardivement sur la courbe thermique. L'apyrexie est atteinte 32 jours après le début de la maladie.

Observation VII. — Fièvre typhoïde de gravité moyenne, traitée au douzième jour, peu hyperthermique à l'entrée. L'état général fut peu modifié. Apyrexie au vingtième jour de la maladie. Rechute sans gravité.

A première vue, il semble bien que l'on puisse attribuer au 2254 R. P. le mérite d'avoir accéléré la guérison des premiers cas ; cependant il nous faut tenir compte du stade où fut institué le traitement et qui fut, pour les deux premiers cas, relativement tardif : dix-neuvième jour pour le premier, vingtième pour le second.

Quant à la quatrième observation, elle représente la dernière malade traitée à Pasteur au cours de cette année, qui bénéficia des mesures de précautions que l'expérience acquise nous avait dictées ; ce fut une fièvre typhoïde d'allure particulièrement favorable.

Troisième groupe. — Nous y classerons les cas manifestement pas influencés. Il comprend les *observations VIII, IX, X.*

Quatrième groupe. — Les accidents thérapeutiques : *observations XI, XII, XIII, XIV.*

Cinquième groupe. — Les cas mortels : *observations II et VI.*

Ce dernier groupe a pu, semble-t-il, être rattaché après coup à des accidents de nature hypoglycémique, dont la détermination n'avait pas été faite dans l'un des cas, qui fut faite trop tard dans l'autre.

Quelles conclusions peut-on tirer de cette série d'expériences ?

Le nombre de nos sujets est trop restreint pour que l'on puisse d'ores et déjà établir une statistique ins-

tructive ; les développements ultérieurs de notre expérimentation, en augmentant le nombre de nos sujets, nous permettra de considérer avec plus de liberté de champ les perspectives que peut ouvrir la sulfamidothérapie antityphique. Aussi ne pouvons-nous considérer les chiffres suivants qu'à titre d'ordre de grandeur :

Cas apparemment favorables : 6 cas. 40 %

Cas manifestement non influencés : 3 cas. 20 %

Accidents thérapeutiques : 4 cas. 26,6 %

Mort : 2 cas. 13,3 %

Pouvons-nous conclure à l'action positive du 2254 R.P. dans les fièvres typhoparatyphiques ?

A priori, l'on aurait tendance à l'admettre, à la vue de ce tableau. En fait, comme pour tous les essais thérapeutiques qui furent appliqués à cette maladie, nous nous trouvons en fin de compte arrêtés par cet écueil qu'est la variabilité quasi infinie des tableaux réalisés par les fièvres typhoïdes. Aucune affection ne réalise en effet des aspects cliniques plus polymorphes ; il est souvent impossible de fixer au début d'une typhoïde qu'elle en sera l'évolution ultérieure. Y a-t-il plus délicat problème que celui des formes abortives ou des formes écourtées, des formes frustes et peu fébriles lorsqu'il s'agit d'apprécier l'efficacité d'un agent thérapeutique. Il est difficile également de ne pas soupçonner un comportement différent des para A. et B. ou de l'Eberth vis-à-vis de ces mêmes agents thérapeutiques. En l'occurrence, c'est ici que nous abordons toute la difficulté de cette discussion. Les cas encourageants enregistrés aux premiers temps de notre expérimentation éveillèrent, nous l'avouons, un optimisme qui, à l'usage, aboutit à un certain degré de scepticisme.

En fait, il est impossible de ne pas tenir compte des facteurs suivants dans l'appréciation de nos résultats :

a) il est difficile de faire le départ de l'évolution spontanée et de l'action thérapeutique ;

b) il n'existe pas dans la fièvre typhoïde de critère indiscutable pouvant être considéré comme point de repère et permettant ainsi de juger objectivement l'efficacité curatrice de l'agent thérapeutique. Tout en cette matière n'est qu'impression clinique ;

c) il n'est pas possible de juger un produit utilisé à titre d'essai, lorsqu'on ne possède pas de doctrine fixe de traitement, et que chaque cas mis à l'essai relève d'une technique différente. Dans le cas particulier du 2254, la doctrine de fond sur celle de toute sulfamidothérapie en général ; elle se révéla insuffisante à l'usage, et nécessita l'adjonction de précautions complémentaires ;

d) s'il est vrai qu'on eut parfois l'impression de l'intervention heureuse du produit, on n'eut qu'à de rares exceptions, l'occasion d'assister à ces effets immédiats que réalise la sulfamidothérapie, lorsqu'elle se trouve en présence d'un germe, à l'égard duquel elle jouit d'un pouvoir électif. Cette notion de l'action : constante (ou du moins fréquente), précoce, rapide, brutale et totale, est un des tests les plus fidèles de l'activité spécifique des corps sulfamidés. Pour certains auteurs, elle est la condition nécessaire et suffisante pour homologuer un succès thérapeutique d'un sulfamidé.

Tous ces facteurs mis dans la balance, il nous est bien difficile d'apprécier l'influence réelle qu'eut le 2254 R. P. sur la fièvre typhoïde.

Avec notre maître le professeur JANBON, nous partageons l'opinion suivante :

Si cette expérimentation d'une année sur les fièvres typhoïdes a abouti à un pourcentage de 40 p. 100 de cas ayant favorablement évolué, alors qu'ils étaient soumis à un traitement sulfamidothiodiazolé, et que le contexte clinique peut, dans une certaine mesure, mettre à l'actif du produit, ces cas guéris avec rapidité, on doit observer cependant que ce taux de 40 p. 100 correspond, à peu près, à celui des guérisons d'allure rapide, particulièrement aisées, observées dans les fièvres typhoïdes. Il est donc encore prématuré de voir dans le 2254 R. P. un agent spécifique *in vivo*, fortement actif contre les bacilles typhiques, mais en dehors des accidents hypoglycémiques, et contrairement aux chimiothérapies antérieurement proposées, il n'aggrave pas le pronostic de l'affection.

Si notre étude nous impose des réserves quant à l'action curatrice de 2254 R. P. dans la typhoïde, elle nous a néanmoins permis de constater que :

1° La grande majorité des sujets soumis au traitement par le 2254 R. P., quelle qu'ait été la gravité de la typhoïde en cours, n'ont pas présenté de tephos ; ce tephos, lorsqu'il préexista à l'institution du traitement, régressa rapidement et fut une des premières manifestations typhiques à disparaître. Il est entendu que nous distinguons nettement du tephos les manifestations observées au cours du traitement et qui furent reconnues de nature hypoglycémique.

2° L'état cardio-vasculaire, au cours des typhoïdes traitées par le 2254 R. P., fut toujours parfait.

3° On n'eut jamais à enregistrer de complication

grave intestinale, viscérale, cardio-vasculaire ou nerveuse chez les typhiques traités par le 2254 R. P.

Ces constatations apparaissent clairement par comparaison aux années précédentes et aux typhoïdes hospitalisées à Pasteur au cours de cette année et non sulfamidées. Il semble que ce soit l'avantage à mettre à l'actif du 2254 R. P. dans son action sur la fièvre typhoïde.

Si dans l'état actuel des choses, il ne nous est pas encore possible de considérer le 2254 R. P. comme un composé sulfamidé électivement actif sur les bacilles typhiques, ces essais thérapeutiques apporteront cependant, nous l'espérons, une contribution à l'étude générale de la typhoïde et des sulfamides.

Dans la fièvre typhoïde, ils viennent allonger la liste déjà longue des tentatives de traitement, et montrent la particulière résistance de cette affection aux agents chimiques.

Dans le monde déjà si vaste et pourtant si jeune des composés organo-soufrés, cette étude a permis de faire connaître un représentant de cette nouvelle série de produits sulfamidés que sont les sulfamidothiodiazols. Elle a montré qu'il est souvent prématuré d'inférer du laboratoire à la clinique, qu'il n'existe pas de parallélisme entre l'expérimentation *in vitro* et celle faite sur le vivant.

Nous tenons surtout à insister sur le fait que cette étude thérapeutique nous a mis sur la voie d'accidents liés à la sulfamidothérapie, et dont la nature toute particulière ouvre un paragraphe nouveau au chapitre des accidents de la médication sulfamidée.

L'hypoglycémie sulfamidique semble être apparue

dans la pathologie avec l'application du 2254 R. P. Elle est de connaissance trop récente encore pour que nous puissions déjà tirer des conclusions définitives sur sa place dans les accidents de la sulfamidothérapie, sur sa pathogénie : c'est dans ce sens que des travaux ont été entrepris par M. le professeur HÉDON dans son laboratoire de physiologie de la Faculté de Montpellier.

Cependant certains faits nous sont d'ores et déjà acquis sur ce point, à savoir :

a) Que l'hypoglycémie est fréquente et presque de règle au cours de l'administration du 2254 R. P. Ces perturbations glycémiques ont été démontrées dans le travail parallèle à celui-ci, exposé dans la thèse de mon ami METROPOLITANSKI [35]. Sa connaissance impose la surveillance régulière de la glycémie au cours de tout traitement sulfathiodiazolé.

b) Que survenant sur des terrains débilisés, au cours d'infections générales graves, au cours d'un traitement sulfathiodiazolé poursuivi à dose importante, elle peut réaliser des accidents pouvant, s'ils ne sont diagnostiqués, provoquer la mort au cours de comas hypoglycémiques irréversibles et influençables par cette thérapeutique héroïque qu'est le sérum glucosé hypertonique. De ce fait, l'efficacité quasi constante des solutions concentrées sucrées déplace ces manifestations du chapitre des accidents à celui des incidents.

c) Enfin, dernière conséquence, un régime riche en sucre ou en hydrates de carbone réduit dans une large mesure la possibilité de ces accidents. Ceci permet au sujet de supporter des doses considérables du produit sans manifester de troubles d'intolérance de quelque nature que ce soit. L'association sucre-sulfathiodiazol

rend ce produit parfaitement atoxique, tolérable, et peut-être plus actif, et d'une plus grande souplesse de manie-
ment. Grâce à ces notions, les recherches de l'avenir
sur la possibilité d'une action bactériostatique spécifi-
que antityphique du 2254 R. P. feront peut-être la
lumière.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Le but de notre expérimentation était au départ de rechercher l'existence de l'activité spécifique antityphique du 2254 R. P.

L'étude de ce nouveau composé aurait été incomplète si l'on n'avait pas entrepris l'exploration des possibilités offertes par lui.

Nous avons donc soumis d'autres sujets au traitement par le sulfathiodiazol, les choisissant parmi ceux atteints d'affections relevant de la sulfamidothérapie ; ce faisant, nous avons tenté d'élargir les indications thérapeutiques du 2254 R. P., en dehors des fièvres typhoïdes. Nous pouvions ainsi comparer son activité à celle des sulfamides couramment employés, et être à même de définir la place qu'il méritait d'occuper dans la série des corps organo-soufrés, compte tenu de son activité thérapeutique, de ses indications particulières, de sa toxicité.

Nous n'avons pu, faute de malades, appliquer le pro-

duit aussi souvent que nous l'eussions désiré ; il n'a pas été possible d'entreprendre systématiquement cette étude, aussi ne présentons-nous les observations de cette troisième partie qu'à titre d'épreuves thérapeutiques préliminaires réservant pour l'avenir l'établissement définitif du pouvoir polyvalent du 2254 R. P.

Les conditions d'application du produit furent les mêmes que celles qui furent adoptées pour la fièvre typhoïde ; toutefois, la posologie, la durée du traitement furent fonction de la gravité de la maladie, de sa tendance évolutive. Chez certains de nos sujets enfin, on ne tenta que l'épreuve thérapeutique sans vérification systématique des liquides biologiques.

Nous présenterons nos observations en les groupant par affection, et nous constaterons les résultats obtenus pour ces affections.

Dans un second temps nous tenterons de comparer ces résultats à ceux obtenus par les autres sulfamides, et nous tâcherons d'en tirer les conclusions sur la valeur du 2254 R. P. en tant qu'agent thérapeutique polyvalent.

CHAPITRE II

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

I. — Affections rhino-pharyngées

La prescription des sulfamides aux affections rhino-pharyngées a semblé excessive à nombre d'auteurs, qui, employant les sulfamides courants, jugeaient inutile et disproportionné d'imposer aux malades le danger d'accidents toxiques pour une affection de pronostic bénin. Cependant, il est légitime de traiter les affections rhino-pharyngées d'allure grave, tant par l'atteinte de l'état général que par la gravité de l'état local. Nous n'avons appliqué de traitement qu'à cette seule catégorie.

Observation 7001.

M. Vie... Robert, 32 ans.

Entre dans le service le 8 mars pour une angine ayant débuté trois jours auparavant. On constate l'existence d'amygdales très hypertrophiées, aspect pseudo-phlegmonneux, présence d'un enduit pultacé se détachant facilement, rougeur diffuse de tout le pharynx ; grosse adénopathie sous angulo maxillaire droite douloureuse. Température du soir : 38°6.

On soumet le malade au traitement par le 2254 R. P. à la dose de 6 grammes par jour, plus 2 grammes d'emblée comme dose d'assaut le premier jour.

Le lendemain, chute brutale de la température à 37°.

Le 11 mars, hypothermie. Localement, amélioration considérable, disparition de l'adénopathie.

Le 12 mars, sortie du service.

La dose totale de sulfamide fut de 24 grammes en quatre jours.

Observation 7020.

Bo... Lucien, 21 ans, présente le 15 mars un état infectieux d'installation rapide avec dysphagie.

Entre le lendemain à Pasteur ; on note des amygdales très hypertrophiées rétrécissant l'isthme ; enduit pultacé bilatéral ; adénopathie ; fièvre à 39°2.

Traité par le 2254 R. P. à la dose de 6 grammes par jour, dont 3 grammes à la première prise.

Le lendemain 17 : apyrexie : 36°8. Amélioration très nette de l'état local. Le 21, guérison complète.

La quantité totale de 2254 R. P. absorbée est de 18 grammes en trois jours.

Observation 7127.

Ba... Charles, 32 ans.

Entre le 4 mai 1942 à Pasteur : angine pseudo-phlegmonneuse gauche, déformant le voile, repoussant la luette vers la droite ; œdème de la luette ; trismus important ; grosse adénopathie bilatérale douloureuse à gauche. Température : 39°.

Le malade est soumis au 2254 R. P. à la dose de 6 grammes par jour, avec une dose unique d'attaque de 3 grammes ; le début du traitement a lieu dans la soirée du 4 mai.

Le 5 mai, chute thermique à 37°8 ; même état local.

Le 7 mai, guérison complète.

La dose totale de 2254 R. P. fut de 21 grammes en quatre jours. Parfaite tolérance.

Observation 7081.

Per... Roger, 20 ans.

Le 9 avril 1942, entre à Pasteur pour angine. On note à l'examen : deux amygdales énormes, dures, obstruant l'isthme ; une adénopathie sous-angulaire bilatérale ; fièvre à 39°5.

Le malade est soumis au 2254 R. P. à la dose de 8 grammes par jour.

Le 11 avril, apyrexie. L'installation brutale d'un état délirant

fait cesser le traitement après une dose totale de 12 gr. 50. Il n'y a pas de modifications de la glycémie, qui est à 1 gr. 20.

Le 15 avril, l'apyrexie s'est maintenue, l'état général est excellent. Un abcès amygdalien gauche s'ouvre spontanément. Il sera pratiqué une amygdalectomie le 23 avril.

La prescription du 2254 R. P. dans les affections rhino-pharyngées d'allure sérieuse (angine pseudo-phlegmonneuse, abcès amygdalien) semble favorablement influencer leur évolution. Si l'action thérapeutique est, ici plus qu'ailleurs, sujette à caution et difficile à séparer de l'évolution spontanée, il appert néanmoins que l'on obtient une amélioration très-rapide de l'état général, et que l'on peut escompter la guérison des formes les plus sérieuses dans les quarante-huit heures. La courte durée du traitement, l'atotoxicité du produit, l'absence de troubles d'intolérance digestive réduisent considérablement les inconvénients observés avec les autres sulfamides, le 2254 R. P. en fournit tous les avantages ; il peut donc être prescrit avec utilité dans les angines graves.

II. — Affections broncho-pulmonaires

Les affections aiguës broncho-pulmonaires sont un champ thérapeutique déjà acquis à la sulfamidothérapie depuis ses premiers pas. Nous ne rappellerons que quelques points principaux des résultats obtenus par les sulfamides majeurs : para-amino-benzène sulfamide et surtout sulfamido-pyridine [3]. Dans les pneumonies franches lobaires aiguës, le résultat est dans l'ensemble satisfaisant lorsque la dose d'attaque est massive (6 ou 8 grammes). L'amélioration ne se marque que sur la courbe thermique et sur les déterminations fonction-

de l'oreille gauche. On note un écoulement purulent par le conduit auditif externe gauche ; la mastoïde est légèrement douloureuse. Au point de vue pulmonaire, pas de matité. On perçoit à l'auscultation des râles de bronchite diffus à gauche et au sommet droit. Le malade est asthénique.

Le 7 mars à midi, institution d'un traitement par le 2254 R. P. à la dose de 8 grammes par jour.

Le 8 mars, baisse de la température qui s'inscrit à 38°, l'état général s'est amélioré ; le point de côté a diminué. A l'examen : râles de bronchite diffus dans les deux champs pulmonaires ; à la base gauche, existence d'un foyer de râles sous-crépitaux.

Le 9 mars, apyrexie complète à 37°. On ne note que quelques râles humides en foyers à la base gauche. Cependant l'écoulement auriculaire augmenté. L'examen par un otologiste donne : otite chronique moyenne gauche ancienne, actuellement en poussée.

Le 12 mars, nette amélioration de l'état général, légère tendance subfébrile liée à l'otite. Au point de vue pulmonaire, disparition du foyer.

• Le 21 mars, envoyé en O. R. L.

En résumé : broncho-alvéolite diffuse, amélioration fonctionnelle très nette, apyrexie obtenue en trente-six heures. La dose totale de 2254 R. P. fut de 34 grammes en cinq jours (8-8-8-6-4). Aucune influence du traitement sur l'otite chronique en poussée, qui occasionne la poussée fébrile avant le départ.

Les explorations humorales ont montré des taux de sulfamidémie importants (115-100-130-125). Dans les crachats, présence de nombreux germes à gram négatif.

Observation 7128.

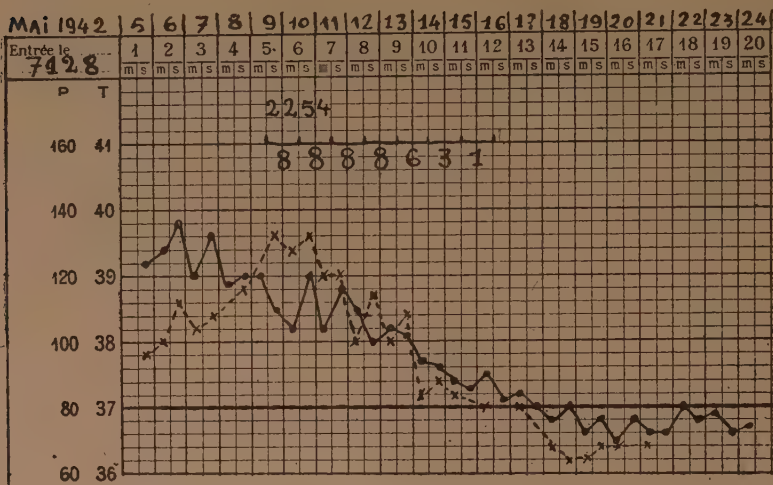
Ri... André, âgé de 20 ans, entre dans le service le 5 mai 1942 présentant un érythème scarlatiniforme diffus ; langue partiellement décapillée, rougeur pharyngée intense, dysphagie. Se plaint de points de côtés multiples et variables. Réaction de Schultz Scharlton négative au bout de quarante-huit heures.

Le 7 mai, alors que l'érythème pâlit, toux et dyspnée. L'auscultation révèle un foyer d'alvéolite inter-scapulo-vertébral droit. Température : 39°8 ; état général grave, cyanose.

Le 8 mai, second foyer d'alvéolite à la base droite.

Le 9 mai, nouveau foyer à la base gauche ; au sommet droit : foyer de râles sous-crépitaants. Fièvre à 39°, dyspnée intense. Le malade tousse et crache une expectoration épaisse, rouillée. L'état général est très sérieux, le cœur rapide.

Le malade est soumis au 2254 R. P. à la dose de 8 grammes par jour.



Le 10 mai, la fièvre a baissé dans la nuit. A l'examen thoracique, nouveaux foyers axillaire gauche et sous-claviculaire droit, dyspnée vive.

Dans les jours suivants : la dyspnée se calme rapidement, l'état général va en s'améliorant, les signes en foyers persistent et varient d'un jour à l'autre.

Le 13 mai, les signes auscultatoires ont pratiquement disparu, en dehors de quelques râles fins après la toux au lobe moyen gauche.

Le 14 mai, excellent état général, baisse thermique. Rien à signaler au point de vue pulmonaire.

Le 15 mai, l'état général est parfait. Plus rien à signaler au point de vue subjectif, ni objectif ; auscultation pulmonaire négative. L'apyrexie est complète et définitive.

En résumé : tableau de broncho-pneumonie aiguë à foyers disséminés, d'allure grave, rapidement guérie par institution du 2254 R. P.

Amélioration considérable et rapide des signes subjectifs, de la dyspnée, de l'expectoration. Evolution relativement rapide des foyers broncho-pneumoniques, guérison clinique acquise au sixième jour de traitement après une dose totale de 42 grammes.

Le diagnostic clinique fut confirmé par deux examens radiographiques :

L'un, le 15 mai 1942, révèle une infiltration diffuse des deux champs pulmonaires, aspect typique en mie de pain ; gros foyer de la base droite : image broncho-pneumonique typique.

L'autre, le 22 mai 1942 : seules sont encore visibles quelques marbrures exagérant la trame pulmonaire, qui est épaissie à la base droite surtout. Elévation de l'hémiaphragme droit, aspect de fibro-sclérose pulmonaire secondaire à une broncho-pneumonie.

L'étude des explorations humorales montra un taux relativement peu élevé de la sulfamidémie, mais suffisant pour espérer obtenir une activité bactériostatique. Ceci cadre avec les taux de glycémie qui, fait surprenant, furent peu ou pas modifiés, et semble confirmer l'hypothèse selon laquelle l'hypoglycémie serait à craindre, surtout chez des sujets profondément infectés par une affection générale où interviendrait un facteur de déficience endocrinienne, en particulier surrénalienne.

Dates	Sang		Glycémies
	ST	SL	
10 mai.....	100	90	0,93
11 mai.....	90	60	1,25
12 mai.....	50	40	1,09
13 mai.....	75	60	1,21
14 mai.....	40	25	0,75
15 mai.....	15	10	1,50

Observation n° 7145.

M... François, ébéniste, âgé de 37 ans.

Entre à la clinique Pasteur le 15 mai 1942. Cinq jours auparavant fut pris brutalement d'un point de côté violent gauche, de toux, de céphalées. Le lendemain, la température est à 40°1.

Le 15 mai, à son entrée, on est en présence d'un malade au faciès vultueux, en proie à une agitation intense, à une trémulation généralisée. Des sueurs extrêmement abondantes couvrent le malade ; la respiration est superficielle ; herpès labial important ; la fièvre est à 39°, mais contraste avec l'aspect particulièrement grave et altéré de l'état général. Le diagnostic de pneumonie franche lobaire aiguë suspecté est confirmé par l'examen, qui montre une zone de submatité de la base gauche, un foyer de râles crépitants sans souffle, au lobe moyen gauche. Le cœur est rapide ; dans la nuit, installation d'un délire violent, avec agitation désordonnée, tremblement généralisé, allure de délirium tremens.

Du 15 au 19 mai, persistance de ce même état sans tendance à l'amélioration ; loin de là, le 19 mai, au dixième jour de cette pneumonie, l'état semble plus grave, la fièvre est à 39°4, le foyer semble plus étendu. La crise, que l'on attendait, ne s'est pas produite ; le pronostic semble très sérieux.

Il est alors prescrit 10 grammes de 2254 R. P., dont une dose d'attaque de 2 grammes.

Le 20 mai, chute rapide de la température à 36°6 ; le malade se sent bien, il est présent. Persistance du tremblement.

Le 21 mai, bon état général. Tremblement. La défervescence thermique est attribuée à la crise spontanée de la pneumonie. Arrêt du traitement par le 2254 R. P. après une dose de 18 grammes.

Le 22 mai, réascension thermique à 38°2. Le délire reprend avec plus d'intensité, agitation désordonnée, tremblement généralisé.

On décide de reprendre le 2254 R. P. à la dose de 8 grammes par jour.

Le 23 mai, même état d'agitation ; fièvre à 38°6. Dans la soirée, à 23 heures, brusquement, le malade se couvre de sueurs abondantes, sa face est animée de grimaces, les yeux sont révoltés, on note l'existence de myoclonies ; le malade tombe dans un coma profond, inerte ; il ne répond plus aux sollicitations extérieures, les réflexes tendineux sont vifs. Rossolimo à gauche. Une injection de sérum glucosé hypertonique à 300 p. 1000 par voie intra-veineuse met fin immédiatement à cet état de coma ; le malade prononce des paroles sensées et demande à boire.

Arrêt de la sulfamidothérapie après 14 grammes de dose totale en deux jours.

Le 24 mai, apyrexie à 37°. Excellent état général. Calme complet. A l'examen : légère submatité de la base gauche.

Les jours suivants, l'apyrexie persiste, l'état général devient de jour en jour meilleur. La guérison est finalement obtenue après une dose totale de 2254 R. P. de 32 grammes en quatre jours donnés en deux fois.

Résultats de laboratoire : expectoration très riche en pneumocoques.

Dates	Glycémies	Sulfamidémie
20 mai.....	1,16	
21 mai.....	0,86	
22 mai.....	0,81	
23 mai.....	0,73	60-45 (avant sérum gluc.)
24 mai.....	0,85	60-45 (après sérum gluc.)
28 mai.....	1,06	0-0

Au total, l'attribution à la crise pneumonique de la défervescence thermique rapide et de l'amélioration de l'état général fit interrompre prématurément le traitement sulfamidé. La réascension thermique et l'aggravation secondaire du tableau infectieux prouvèrent que l'évolution de la maladie n'était pas terminée ; la guérison définitive obtenue après reprise du traitement, vint apporter la preuve de l'activité du 2254 R. P. sur cette pneumonie d'allure particulièrement grave.

Ici encore, l'accident thérapeutique vient confirmer le danger des cures sulfamidées discontinues, et vient appuyer l'hypothèse de la nécessité d'une atteinte profonde de l'état général dans le déterminisme des accidents hypoglycémiques.

SUPPURATIONS BRONCHO-PULMONAIRES

Nous ne sommes pas en mesure de publier des observations de suppurations broncho-pulmonaires, n'ayant pas eu l'occasion d'en traiter à la clinique Pasteur. Nous devons cependant à l'obligeance du docteur PUIG la possibilité de rapporter les résultats excellents obtenus sur plusieurs cas de dilatation des bronches traités par lui.

L'action du 2254 R. P. s'est rapidement manifestée par l'amélioration des symptômes fonctionnels ; la toux en particulier, ainsi que la dyspnée et la fièvre se sont trouvées favorablement influencées, de même que l'expectoration, qui était rapidement asséchée.

Ces cas peuvent en tous points être rapprochés de ceux obtenus par BESANÇON, AMEUILLE, et CORDEY avec le 693 [29 et 30].

En conclusion : le 2254 R. P. semble agir sur les manifestations broncho-pulmonaires. Dans les déterminations aiguës de ces affections, son influence fut très nette, tant sur les processus franchement pneumoniques que sur les alvéolites congestives s'en rapprochant. Il guérit rapidement une broncho-pneumonie grave, affection souvent résistante à la sulfamidothérapie. Son action se rapproche de celle observée avec les autres sulfamidés, rapidement objectivée par la baisse thermique, par l'amélioration de l'état général et des symptômes fonctionnels, relativement plus lente sur les foyers anatomiques. Dans les suppurations bronchiques, son action est également purement fonctionnelle.

Au total, l'action du 2254 R. P. est comparable à

celle de la sulfapyridine et du para-amino-benzène sulfamide, sur les affections respiratoires ; il peut être mis sur le même plan que ces composés pour son action thérapeutique.

III. — Méningites purulentes

La véritable révolution qu'a provoqué l'apparition de la sulfamidothérapie dans le traitement des méningites purulentes a fait de cette affection l'indication la plus formelle de l'application sulfamidée. Ce traitement, dont dont les succès ne se comptent plus, a véritablement pris droit de cité, et détrôné toutes les autres thérapeutiques des méningites purulentes. Appliqué avec un succès constant dans les pie-mérites à méningocoques traitées à Pasteur, nous éprouvions quelques scrupules à ne pas faire bénéficier tous ces sujets d'une thérapeutique aussi éprouvée.

En conséquence, c'est avec une certaine réserve que nous avons soumis un de nos entrants au traitement sulfathiodiazolé. C'est là notre seule observation de méningite cérébro-spinale traitée au 2254 R. P.

Observation 7033.

Ag. Jean-Louis, 36 ans, balayeur.

Le 20 mars 1942, présente des troubles d'installation subite caractérisés par une céphalée intense, état nauséux. Le lendemain, il présente une raideur accusée de la nuque et du rachis, une céphalée intense, continue, des vomissements abondants, en fusée.

Le 22 mars, entre à la clinique Pasteur. Mauvais état général, se plaint de céphalées extrêmement vives. L'examen révèle un syndrome méningé très net : raideur de la nuque, Kernig bilatéral très accusé, hyperesthésie cutanée, bradycardie à 60. La fièvre est à 38°6 ; il est pratiqué une ponction lombaire qui ramène un

liquide céphalo-rachidien purulent, hypertendu (35 au Claude).
Pas de cloisonnement.

Il est institué un traitement au 2254 R. P. à la dose de 10 grammes par jour, plus 2 grammes de dose d'assaut, donc 12 grammes pour le premier jour.

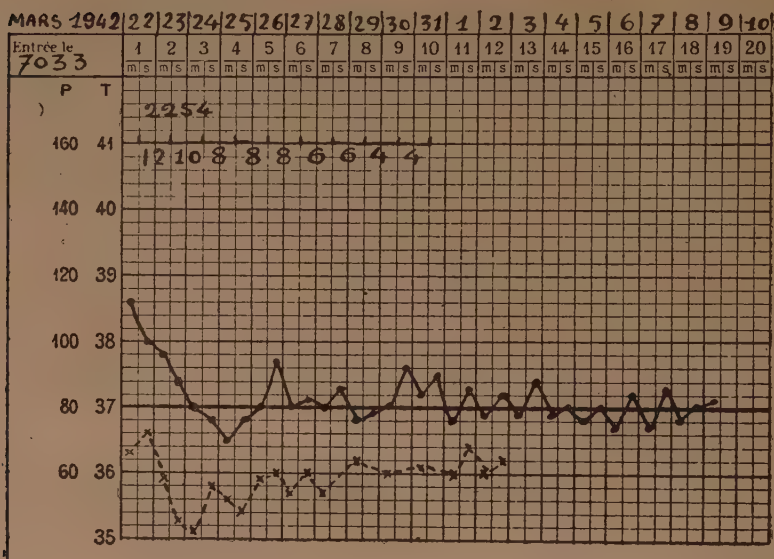
Examen du L. C. R. — Liquide purulent épais.

albumine : 6 grammes par litre ;

chlorure : 6 gr. 70 ;

glucose : 0 gr. 29 ;

cytologie : 8.400 éléments polynucl. altérés.



Le 23 mars, amélioration de l'état général. Atténuation des céphalées. Eruption intense d'herpès labial. Le syndrome méningé est aussi marqué. Température : 37°8.

Dose de 2254 R. P. absorbée : 12 grammes.

Sang : Sulfamidémie : S. T. : 60 ; S. L. : 40.

L. C. R. — Liquide aussi purulent que la veille, tension 25, pas de cloisonnement.

albumine : 3 gr. 60 ;

glucose : 0 gr. 34 ;

cytologie : 38.600 poly. ;

bactériologie : méningocoques abondants.

Sulfamidorachie : S. T. traces ; S. L. traces.

Le 24 mars, amélioration très nette de l'état général. Le malade est présent, se sent euphorique. A l'examen, syndrome méningé

fruste, considérablement amélioré. Température : 37°. Dose totale de 2254 R. P. : 22 grammes.

Sang : sulfamidémie S. T., 100 ; S. L., 70.

L. C. R. — Liquide nettement plus clair, opalescent.

albumine : 1 gr. 20 ;

glucose : 0 gr. 38 ;

cytologie : 4.400 poly. et lympho. ;

bactériologie : absence de germe, culture négative.

Sulfamidorachie : S. T. : 20 ; S. L. : 10.

Le 25 mars, excellent état général. Syndrome méningé fruste résiduel. Température : 36°4. Dose totale de 2254 R. P. : 30 gr.

Sang : sulfamidémie : S. T., 150 ; S. L., 125.

L. C. R. — Liquide légèrement opalescent.

albumine : 1 gr. 20 ;

glucose : 0 gr. 46 ;

cytologie : 520 : poly. 62 p. 100, lympho. 38 p. 100 ;

bactériologie : pas de germe.

Sulfamidorachie : S. T., 28 ; S. L., 22.

Le 26 mars, raideur de la nuque résiduelle, état général excellent. Température : 37° le matin, 37°7 le soir. Dose totale de 2254 R. P. absorbée : 38 grammes.

L. C. R. — Liquide clair.

albumine : 1 gramme ;

glucose : 0 gr. 48 ;

cytologie : 290, dont lymphocytes 76 p. 100, polynucléaires 24 p. 100 ;

bactériologie : absence de germe.

On ne note aucun symptôme nouveau dans les jours suivants. L'état général est excellent. On cesse tout traitement au neuvième jour, après une dose totale de 66 grammes. La nuque et le rachis sont souples, les réflexes normaux, l'apyrexie complète,

Le 4 avril, *L. C. R.* (ponction de contrôle) :

liquide clair ;

albumine : 0 gr. 70 ;

glucose : 0 gr. 49 ;

cytologie : 106 lymphocytes.

Le 8 avril, le malade quitte le service guéri.

L'évolution particulièrement favorable de cette méningite appelle cependant une certaine réserve. Peut-on mettre à l'action du produit, cette guérison manifestement rapide, alors que les taux de concentration rachi-

dienne se sont montrés ici nettement au-dessous du taux minima efficace de 40 mgr. p. litre (1) ? Il semble, néanmoins, en confrontant les résultats cliniques et sérologiques, qu'il soit difficile d'écarter l'influence thérapeutique. En 24 heures, l'apyrexie est atteinte, après une défervescence dont la rapidité évoque l'intervention active sulfamidée. Dans le même délai, on voit l'albuminorachie diminuer de moitié, alors que le taux du glucose tend à s'élever. Au bout de 48 heures, l'albumine n'atteint plus que le $\frac{1}{5}$ du taux initial, alors que la cytologie ne s'élève plus qu'au $\frac{1}{9}$ du chiffre de la veille, qu'il n'y a plus de germe à la culture, que la réaction lymphocytaire, prémisse de la guérison, a déjà fait son apparition.

Cliniquement, le syndrome méningé du premier jour ne subsiste plus qu'à l'état résiduel après 48 heures, nous avons pu juger par l'état général, les progrès rapides réalisés en si peu de temps, et avons pu considérer la guérison comme probable au bout de 24 heures, acquise après 48 heures, certaine au troisième jour.

Ce résultat, obtenu après administration purement orale, n'a rien à rendre aux résultats obtenus par les sulfamidés couramment utilisés. Nous croyons pouvoir ainsi confirmer, *in vivo*, le pouvoir bactériostatique antiméningococcique mis en évidence *in-vitro* par les travaux des laboratoires Rhône-Poulenc, pouvoir égal ou cinq fois supérieur à celui du Dagénan. On peut donc accepter sans être trop surpris, l'heureuse influence imprimée à cette méningite, qui contrastait *a priori* avec le taux extrêmement faible de sulfamidorachie. Ce fait révèle

(1) A l'encontre de l'opinion généralement admise en France, les auteurs allemands, en particulier VON KENNEL, font dépendre l'influence thérapeutique du taux de sulfamidémie et non pas de la concentration du L. C. R. en sulfamide [37].

la possibilité d'une barrière hématoméningée, et cet inconvénient se trouverait réduit à zéro si nous possédions une solution injectable de produit. L'activité du 2254 ainsi renforcée et accélérée lui permettrait de lutter à armes égales avec le 1162 F., en particulier sur les méningites suppurées non méningococciques, encore grevées d'un pourcentage trop grand d'échecs. Un nombre plus grand d'expérimentations permettra dans l'avenir de préciser cette activité et rangera le sulfathiodiazol à la place qu'il mérite parmi les sulfamides.

IV. — Maladies éruptives

SCARLATINE

Ici encore notre expérimentation en est à ses premiers pas, et nous exposons ci-dessous une observation de scarlatine ou l'institution du 2254 R. P. fut particulièrement fortuite.

Observation n° 7.157.

Hu... Aimé, âgé de 21 ans, entre le 21 mai 1942 à la clinique Pasteur, se plaignant d'une dysphagie intense ayant débuté la veille au soir. Rapidement la fièvre s'était élevée à 40°4 ; l'état général s'était profondément altéré.

A son entrée la température est à 40°2 ; trismus très serré ; on note une adénopathie sous-angulo maxillaire bi-latérale très douloureuse. L'examen de la gorge montre une amygdale droite énorme. La pression de l'abaisse-langue y fait sourdre un pus jaune crémeux. La langue est blanche, légèrement dépapillée sur la pointe.

En résumé : nous nous trouvons devant un phlegmon de l'amygdale droite ; il est prescrit 8 grammes de 2254 R. P. par jour dont 2 grammes de dose d'attaque.

Le lendemain, après absorption de 4 grammes de produit, la fièvre a fait une chute de 40°2 à 38°6. L'état général est meilleur, l'état local est identique.

Le 24 mai, après avoir absorbé 16 grammes de 2254 R. P., le malade est apyrétique. Localement, l'amélioration est sensible, l'amygdale droite, encore augmentée de volume, ne laisse plus sourdre qu'une sérosité puriforme très liquide. La langue est rouge et décapillée. L'examen somatique met en évidence un érythème diffus à tendance purpurique, net aux plis de flexion. On pratique une réaction de Schultz-Charlton.

Le 25 mai, l'érythème est nettement plus accentué que la veille. Amélioration de l'angine, arrêt de l'écoulement de pus, disparition des adénopathies. La température est à 37°, la réaction de Schultz-Charlton fortement positive. Dose de 2254 R. P. absorbé : 22 gr.

Le 26 mai, atténuation de l'érythème ; Schultz-Charlton encore positif. Apyrexie.

Les jours suivants, l'éruption pâlit et disparaît. L'apyrexie se maintient, l'état général parfait. Guérison après desquamation.

La sulfamidémie atteignit le taux de 75 milligrammes le premier jour, se maintint entre ce taux et 50 milligrammes pendant tout le temps du traitement ; il n'y eut aucun trouble d'intolérance, pas de trouble de la diurèse, pas d'albumine. Aucun trouble de la glycémie.

Nous avons donc assisté ici à une double action thérapeutique : un premier acte thérapeutique avait été décidé contre un phlegmon de l'amygdale ayant profondément altéré l'état général. L'administration de 8 grammes de 2254 R. P. abaissa rapidement la température et coïncida avec une amélioration sensible de l'état général. Localement, l'évolution fit également de gros progrès ; on pouvait considérer ce phlegmon comme guéri après quarante-huit heures de traitement, au troisième jour de l'affection.

L'apparition, ce même jour, d'un érythème, fit d'abord pencher le diagnostic vers l'hypothèse d'un érythème toxi-médicamenteux. En fait, la constatation d'une réaction de Schultz-Charlton positive, si tant est qu'on puisse la considérer comme pathognomique de scarlatine, l'état de la langue nous firent admettre l'hypothèse

de scarlatine. L'exanthème apparu en pleine apyrexie, sur un malade présentant un état général excellent, permet d'admettre que l'administration de 2254 R. P., s'il n'a pu empêcher l'éclosion d'une scarlatine, en a fait une scarlatine fruste, non fébrile, réduite à l'exanthème.

Donc, ici, action curatrice et préventive, influence favorable comparable à celle obtenue, inconstamment il est vrai, avec les autres sulfamidés.

V. — Mélitococcies

Deux de nos sujets, atteints de fièvre à brucella mélitensis, furent au cours de cette année soumis au 2254 R. P.

Observation N° 6714.

Ro... Monique, âgée de 8 ans, entre dans le service en août 1941. Un état subfébrile en juillet 1941 fit penser à la possibilité d'une brucellose. Le diagnostic fut confirmé par la positivité d'un séro-diagnostic de Wright au 1/160.

A son entrée, la température oscille entre 37° et 38° 8, rien à signaler à l'examen. Séro-diagnostic positif à 1/160, il est pratiqué à deux jours d'intervalle deux injections de vaccin anti-mélitococcique à 1/20, la poussée thermique qui suivit ne dépassa guère 38° 4.

Le 19 août, la petite malade fut soumise au 2254 R. P. à la dose de 4 grammes par jour.

La fièvre se maintint aux environs de 38° avec un clocher le 22 août à 39°, pendant toute la durée du traitement qui dura 13 jours.

La dose totale de 2254 R. P. absorbée fut de 42 grammes.

L'évolution resta subfébrile jusqu'au 13 septembre, où se manifesta une nouvelle ondulance. Le séro-diagnostic était encore positif à 1/80 le jour de la sortie de la malade (19 septembre).

En résumé : fièvre ondulante pauci-symptomatique, traitée au troisième mois de son évolution par le

2254 R. P. Le traitement n'influence l'évolution de l'affection d'aucune manière.

Observation N° 6983.

Ri... Edouard, ouvrier agricole, âgé de 42 ans, entre dans le service pour une orché-épididymite gauche avec grosse réaction inflammatoire scrotale. Le malade se plaint de céphalées vives depuis deux semaines et présente de la fièvre : 38° le matin, 40° le soir.

A son entrée, le 24 février, la fièvre est à 38°, elle monte à 39° 4 le lendemain. On pratique une intra-dermo-réaction à la mélitine qui se montrera légèrement positive. Un séro-diagnostic de Wright sera positif à 1/320.

Le 27 février, le malade est soumis au 2254 R. P. à la dose de 8 grammes par jour pendant 10 jours.

On assistera, les jours suivants, à une lente défervescence thermique, l'apyrexie sera atteinte le 8 mars, au neuvième jour de traitement. Aucune amélioration de l'orché-épididymite. L'hémoculture est positive.

Le 15 mars, reprise thermique, seconde ondulance. On pratique deux injections d'auto-vaccin à 5 jours d'intervalle ; persistance de l'ondulance en dépit de laquelle le malade quitte le service de son plein gré le 14 avril.

En résumé : fièvre ondulante à détermination orchitique. Le traitement au 2254 R. P. coïncidant avec la défervescence thermique terminale d'une ondulance, n'empêche cependant pas la production d'une seconde poussée fébrile.

A la lecture de ces deux observations et à la connaissance d'essais thérapeutiques qui furent faits en dehors du service avec ce même produit sur les fièvres à brucella, nous concluons que le 2254 R. P. ne donne guère plus de résultats dans la fièvre ondulante que les autres moyens chimiothérapiques. En dépit des communications plus ou moins probantes de guérisons obtenues avec les sulfamides [31 et 32], avec notre maître le professeur JANBON, nous considérons que la chimiothé-

rapie sulfamidée, dans la fièvre de Malte, doit laisser la place aux moyens biothérapiques. Avec MARVIER, LEMIERRE, MARQUEZY [3] notre opinion est qu'il faut se montrer fort circonspect dans l'interprétation des résultats thérapeutiques obtenus dans les fièvres à mélitensis. Il n'y a guère d'affection plus capricieuse, dans la durée de son évolution, que la fièvre de Malte. Aussi lors d'une défervescence thermique post-thérapeutique faut-il savoir faire la part de l'évolution spontanée de la maladie, de l'existence de rémission thermique, pouvant être de fort longue durée, avant d'affirmer la guérison.

En fait, il semble judicieux d'appliquer avant tout aux mélitococcies une thérapeutique de terrain, tenant compte de l'état d'allergie du sujet. La sulfamidothérapie pourrait être légitimement employée chez les mélitococciques peu ou nullement allergiques, et, là encore, il convient de n'en pas trop espérer.

Notre expérience du 2254 R. P. dans cette affection vient encore ajouter un argument à cette opinion et vient une fois de plus le ranger à côté des autres sulfamides.

VI. — Affections urologiques

PYÉLITES, PYÉLONÉPHRITES ET PYÉLOCYSTITES

A. — *Colibacillaires*. — Nous devons à l'obligeance du docteur PUIG des résultats très favorables sur les pyélonéphrites et pyélocystites colibacillaires, résultats en tous points comparables à ceux obtenus avec le sulfamidothiazol (2090 R. P.). L'acidité urinaire constamment trouvée chez des sujets traités au 2254 R. P. ne peut, en effet, qu'aider cette action anti-colibacillaire.

B. — *Staphylococciques*. — Le docteur PUIG a également obtenu des résultats remarquables sur quelques cas de pyélonéphrites staphylococciques ; ces résultats viennent confirmer, sur le malade, l'activité très nette et bien supérieure à celle des autres sulfamidés, dont les sulfamidothiodiazols ont fait preuve expérimentalement vis-à-vis de ce germe.

BLENNORRAGIE

VON KENNEL et KIMMIG [2] expérimentant le V. K. 57 (2254 R. P.) à la dose de 15 grammes en trois jours, obtinrent 11 cas de guérison de blennorragie. Pour notre part, notre expérience du 2254 R. P. dans son action antigonococcique fut entreprise trop tardivement pour prendre place dans ce travail. Cependant, les premiers résultats que nous devons à l'obligeance de M. le professeur agrégé TRUC, obtenus avec une dose de 20 grammes en quatre jours, sans traitement local, semblent ne pas confirmer ceux des auteurs allemands.

VII. — Erysipèle

Cette affection est considérée à juste titre comme la pierre de touche de l'activité thérapeutique des sulfamides. Les circonstances ne nous ont permis d'appliquer le 2254 R. P. qu'à un seul cas d'érysipèle de la face.

Observation n° 7.177.

M. Sal..., âgé de 37 ans. Entre dans le service le 4 juin 1942 porteur d'un érysipèle de la face ayant débuté 48 heures auparavant.

La plaque rouge vif, très oedématisée, est extrêmement douloureuse spontanément et à la pression. Sur toute sa surface, on note de multiples ulcérations laissant couler un pus épais ou de la

sérosité concrétée en croûtes. Etat général altéré, fièvre à 39°4 en voie d'ascension. La gravité de l'état local, la surinfection de la plaque de dermite, la tendance à l'extension font prescrire le 2254 R. P. à dose importante : 6 grammes par jour.

Le lendemain, abaissement thermique, mais aggravation locale, œdème important.

Le 6 juin, apyrexie. Bon état général. La plaque a considérablement régressé. L'œdème a disparu, indolence. Dose prescrite : 3 grammes.

Le 7 juin, disparition presque totale de la plaque. Apyrexie. Dose de 2254 R. P. : 3 grammes.

Le 8 juin, desquamation. Il ne reste que les lésions de surinfection en voie de cicatrisation. Guérison.

La gravité toute particulière de ce cas, en dépit de notre expérience unique, nous autorise à juger très favorablement de l'activité du 2254 R. P. sur l'érysipèle. La tendance extensive de la plaque, l'état général altéré, les lésions importantes de surinfection ne permettaient guère d'espérer une action efficace du produit à petite dose. La dose de 6 grammes prescrite ne fut répétée que deux fois ; la guérison fut obtenue en trente-six heures après absorption de 9 grammes. La dose totale fut de 21 grammes. L'influence remarquable du produit sur l'élément de surinfection, probablement staphylococcique, fait augurer favorablement de l'activité du thiodiazol sur ce germe.

Ici encore le 2254 R. P. vient prendre rang parmi les autres sulfamides, dont il partage les indications majeures.

CHAPITRE III

CONCLUSION DE LA TROISIÈME PARTIE

Les résultats thérapeutiques que nous avons rapporté dans le chapitre précédent semblent confirmer ce que l'expérience de laboratoire avait fait espérer. Il est permis d'ores et déjà d'augurer favorablement du pouvoir antibactérien polyvalent du 2254 R. P.

En résumé :

a) Par ses indications, il semble se rapprocher des sulfamides d'usage courant dont il partage le champ thérapeutique. S'étant montré actif sur le streptocoque, le pneumocoque, le méningocoque, le colibacille, il sera donc applicable aux indications formelles, légitimes de la sulfamidothérapie. Son activité toute particulière *in vitro* et *in vivo* sur le staphylocoque demande encore à être confirmée et précisée.

b) Son action thérapeutique vis-à-vis des affections traitées fut précoce, rapide, totale, les déterminations fonctionnelles furent rapidement améliorées, les processus anatomiques furent très favorablement influencés et résolus.

c) Sa toxicité semble très faible. Nous n'avons jamais constaté les gastralgies, vomissements, céphalées, asthé-

nie et cyanose, rançon courante de la sulfapyridinothérapie. Les accidents hypoglycémiques y furent exceptionnels, les accidents toxiques inexistant.

d) Ces constatations cliniques peuvent trouver leur justification dans l'état où se trouve le produit dans les milieux biologiques et qui fut étudié concurremment à notre travail [35]. Le 2254 R. P. donne en effet une sulfamidémie très élevée par rapport à la dose absorbée, et se trouve surtout à l'état de sulfamide libre. L'élimination urinaire du produit varie chez nos sujets de 45 à 52 p. 100, donc fort élevée.

Il semble donc judicieux de placer le 2254 R. P. sur le même plan que la sulfamidopyridine, sulfathiazol et para-amino-benzène-sulfamide en tant que produit antibactérien polyvalent. Son atoxicité permet de l'employer dans les cas où ces produits, par la possibilité d'incidents thérapeutiques, en rendraient l'utilisation disproportionnée avec la gravité de l'affection à traiter.

QUATRIÈME PARTIE

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Cette étude d'ensemble sur l'activité thérapeutique du 2254 R. P. est encore trop récente, trop peu généralisée pour tirer des conclusions d'ensemble définitives sur ce représentant de la série des sulfamidothiodiazols.

A. — Nous avons tenté, en nous appuyant sur des tests de laboratoire, de découvrir l'existence d'une brèche dans la résistance des bacilles typho-paratyphiques aux agents thérapeutiques.

Après un an d'expérimentation, nous sommes en mesure d'affirmer que :

1^o La spécificité anti-typhique du 2254 R. P. ne peut encore être acceptée sans réserve. Quelques succès ont semblé couronner un certain nombre de cas traités par ce produit, d'autres n'ont pas été influencés, d'autres enfin ne purent subir l'épreuve thérapeutique jusqu'au bout par suite d'accidents. Le petit nombre de sujets traités ne permet pas de faire jouer la loi du nombre, de ce fait le manque de critère précis nous arrête dans la discrimination nécessaire à faire entre l'évolution spontanée de la maladie et l'influence thérapeutique.

2° Contrairement aux chimiothérapies jusqu'ici proposées dans la fièvre typhoïde, le 2254 R. P. ne provoque pas d'accidents capables d'aggraver l'allure, l'évolution ou le pronostic de l'affection.

3° Bien au contraire, l'administration du 2254 R. P. aux fièvres typhoïdes :

a) semble diminuer la fréquence du typhos et de ses manifestations connexes. Elle l'améliore rapidement lorsqu'il préexiste à l'administration du produit ;

b) semble diminuer la fréquence des accidents cardio-vasculaires de la fièvre typhoïde ;

c) semble diminuer la fréquence des complications intestinales et viscérales graves de la fièvre typhoïde.

B. — Le 2254 R. P. possède un pouvoir anti-bactérien polyvalent actif :

1° sur les affections rhino-pharyngées graves ;

2° sur les affections broncho-pulmonaires aiguës ;

3° sur les suppurations broncho-pulmonaires ;

4° sur les méningites suppurées à méningocoques ;

5° sur l'érysipèle ;

6° sur les infections de l'arbre urinaire à colibacilles ou à staphylocoques.

Il semble inactif sur les mélitococcies.

Ce pouvoir polyvalent permet :

a) de le mettre, en tant qu'activité thérapeutique, sur le même plan que la para-amino-benzène-sulfamide, la sulfamidopyridine et le sulfamidothiazol ;

b) de le ranger avant ces produits par l'absence de trouble d'intolérance digestive, par l'absence d'asthénie, de cyanose, de modifications de la composition sanguine, enfin par l'absence d'acidose, d'observation fré-

quente avec ces produits. Il ne produit, en dehors d'une phosphaturie précoce et transitoire, aucun trouble urinaire.

C. — Le 2254 R. P. peut produire des accidents :

Tous sont liés à un seul et unique mécanisme : l'hypoglycémie. Ils peuvent réaliser tous les tableaux cliniques du complexe glycopénique, sans qu'il y ait de parallélisme entre le taux de la glycémie et les manifestations cliniques. Cette hypoglycémie est indiscutablement liée à la présence dans l'organisme de la sulfamide thiodiazolée, et semble varier parallèlement à la concentration sanguine. Tous les sujets ne font pas d'accidents d'hypoglycémie ; il semble que les sujets dont l'état général et les moyens de résistance ont subi une altération soient prédisposés à réaliser ces accidents.

L'injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique est le traitement héroïque de ces accidents. La constance de son action permet de considérer ces accidents comme des incidents thérapeutiques, à la condition de leur appliquer ce traitement assez tôt, avant le stade d'hypoglycémie irréversible avec lésions nerveuses définitives.

Le dosage de la glycémie, la fourniture de glucides sont les conditions primordiales dans la conduite d'un traitement sulfamidothiodiazolé. Elles évitent l'apparition des incidents, suppriment la toxicité du produit, permettent d'en espérer le plein rendement thérapeutique.

Au total, cette étude a enrichi le groupe des sulfamides d'un produit polyvalent. Son efficacité, comparable à celle des autres sulfamides, son action antistaphylococci-

que, son atoxicité en font un produit intéressant et utilisable par les thérapeutes avec profit et sans danger, à la condition de suivre les prescriptions générales d'administration des sulfamides :

Doses assez importantes, massives d'emblée, fractionnées, répétées, pas trop prolongées, d'une seule tenue.

Surveillance fréquente de la glycémie, apport de glucides ou d'hydrates de carbone.

Sous le couvert de ces précautions, le produit pourra être utilisé à doses importantes, efficacement à partir de 5 grammes par jour, sans danger jusqu'à 10 grammes par jour. Les taux de concentration sanguine seront ainsi bien supérieurs à ceux observés au cours de la sulfamidothérapie courante ; la rareté des phénomènes de blocage tissulaire permet d'en espérer la constance des effets thérapeutiques.

Un nouveau composé chimique vient donc proposer sa candidature dans la thérapeutique des fièvres typhoïdes. Il est encore prématuré de l'y admettre. Par une expérimentation prolongée, peut-être acquerra-t-il des titres suffisants pour figurer en bon rang dans l'arsenal thérapeutique si, démunie de cette affection. Ces recherches seront, espérons-le, le prélude de découvertes ultérieures qui, enrichissant le groupe des sulfamidés de composés nouveaux, ouvriront à ceux-ci l'accès d'affections qui jusqu'ici ont résisté à tous leurs assauts.

Nous avons cependant contribué à l'enrichissement des connaissances de la thérapeutique moderne en mettant en lumière l'existence des accidents hypoglycémiques consécutifs à la sulfamidothérapie.

Et si cette humble contribution doit rester le seul enseignement de ce travail appelé à survivre, nous serons reconnaissant à M. le professeur JANBON de nous avoir fait l'honneur d'y attacher notre nom.

ERRATUM

Page 25. — 8^{me} ligne,

au lieu de Rouge congo à 1 cm³ 5 pour 100.

lire : Rouge congo à 1 o/o, 5 cm³.

Page 61. — à partir de la 9^{me} ligne, remplacer la fin de l'alinéa par :

La sulfamidomyélie comparée à la concentration sanguine montre ce même jour un phénomène de blocage, spontanément résolu, resté sans écho clinique et survenu trop tardivement pour être rendu responsable de l'échec du traitement.

Page 85. — 10^{me} ligne,

au lieu de sérum hypertonique

lire : sérum glucosé hypertonique

Page 98. — 14^{me} ligne,

au lieu de la doctrine de fond *sur* celle... etc...

lire : la doctrine de fond *fut* celle... etc...

BIBLIOGRAPHIE

1. R. L. MAYER. — Un nouveau groupe de sulfamidés. Les sulfamidothiodiazols, *Journal de médecine de Lyon*, 5 février 1941.
2. VON KENNEL et KIMMIG. — *Klinische Wochenschrift*, 20 février 1941.
3. HARVIER et PERRAULT. — La sulfamidothérapie. *Pratique médicale illustrée*. Doin, juillet 1940.
4. GERMAIN, GAUTRON, MORAND. — Etude sur le blocage de la sulfamide au cours de la sulfamidothérapie. Possibilité de déblocage par le rose Bengale. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 10 mai 1940. *Bull. et mêm.*, 3^{me} série, n° 16, p. 306.
5. A. POIRIER-COUTANSAIS. — Contribution à l'étude des phénomènes de blocage avec la sulfamidopyridine et le sulfamidothiazol. *Th. de Montpellier*, 1941.
6. M. JANBON, CHAPTAL, P. LAZERGES, R. BOSC. — Le dosage des sulfamides dans la moelle sternale. Intérêt de la sulfamidomyélie comme test de la rétention tissulaire des sulfamides. *Soc. méd. et biol. de Montpellier*, 27 juin 1941.
7. M. JANBON, J. CHAPTAL. — Le rôle des tissus dans le métabolisme des sulfamides. *Echo médical des Cévennes*, nov. 1941.
8. M. PAGET. — Le dosage des corps du type sulfamilamide libres ou conjugués dans les liquides biologiques. *Bull. de Pharmacie du Sud-Est*, 3^{me} et 4^{me} trimestre 1940.
9. Discussion sur le traitement de la fièvre typhoïde par le sérum de Rodet. *Soc. méd. hôp. de Lyon*, 11 et 18 décembre 1928, 5 mars 1939.
10. BEZANCON, DUCHON, DURUY. — Les difficultés du problème de la vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde. *Presse médicale* n° 96, 2 décembre 1933.

11. GERNEZ, BRETON. — Contribution au traitement des fièvres typhoïdes par le principe lytique transmissible ou bactériophage anti-Eberth préparé par électrophorèse. *Presse médicale*, 12 avril 1933.
12. MIKELADZÉ. — Bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde. *La Médecine*, juin 1936.
13. TRÉMOLIÈRES, TZANCK. — L'immuno-transfusion dans la fièvre typhoïde. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 7 novembre 1930.
14. VILLARET, JUSTIN-BEZANCON, DESOILLE. — Contribution à l'étude du traitement de la fièvre typhoïde par la méthode de l'immuno-transfusion. *Progrès médical*, 26 décembre 1931.
15. SAHLI. — Traitement chimiothérapique par l'iodobisthmutate de quinine dans la fièvre typhoïde. *Presse médicale*, 6 août 1930.
16. POLLITZER. — Essais cliniques sur un nouveau traitement dans la fièvre typhoïde et les paratyphoïdes. Méthodes du P^r Sahli de Berna. *Thèse de Paris*, 1932.
17. BRULÉ, LENÈGRE. — Azotémies au cours de la fièvre typhoïde traitée ou non par la trypaflavine. *Soc. méd. hôp. de Paris*, 15 décembre 1930.
18. M. WAHL. — Symptômes toxiques hépato-splénaux surréniaux dans la fièvre typhoïde. Leur traitement par un mélange d'extrait cortico-surrénal et réticulo-endothélial. *Rev. méd. chir. mal. foie*. Mars-avril 1938.
19. J. SIGWALD. — L'hypoglycémie. *Thèse de Paris*. Doin 1932.
20. PORGES. — Sur l'hypoglycémie dans la maladie d'Addison. *Z. fur Klin. méd.* 1909.
21. LELOIR. — Métabolisme des hydrates de carbone et surrénales. *Thèse de Buenos-Ayres*, 1933 et in *revue française d'Endocrinologie*.
22. G. FRÉCHINOS. — Etude de la glycémie dans l'insuffisance surrénale expérimentals du chien. *Arch. de la Soc. méd. biol. de Montpellier*, 1934.
23. E. HÉDON et L. HÉDON. — In *Traité de physiologie Roger et Binet*, Masson 1928.
24. CUSHING. — Le corps pituitaire et ses troubles. Lippincot et C^{ie}, London 1912.
25. BINET, WELLER. — Physiologie des capsules surrénales (glutathion). *Paris médical*. 1^{er} juillet 1933.
26. L. BINET, BLANCHETIÈRES, ARNAUDET. — Synthèse du glutathion dans la glande surrénale. *C. R. Soc. biol.*, 3 mai 1940.

27. BARBEZIEUX. — Le soufre dans l'insuffisance surrénale. *Thèse de Paris*, 1939.
28. LOEPER, GARCIN, DECOURT. — La fonction soufrée de la surrénale. *Presse médicale*, 25 septembre 1926.
29. BEZANCON, AMEUILLE, GUIOT. — *Ac. de médecine*, 24 juin 1941.
30. CORDEY. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 7 juillet 1939.
31. BETOUX, GOURDON, ROCHEDIX. — Fièvre ondulante guérie cliniquement et bactériologiquement par l'emploi des dérivés sulfamidés non azoïques. *Bul. et mém. soc. méd. de Paris*, 15 nov. 1937.
32. RAVINA. — Emploi des colorants aminoazoïques et des dérivés de la sulfamide dans le traitement des fièvres ondulantes. *Presse médicale*, 4 mai 1938.
33. P. CRISTOL et P. LAZERGES. -- Sur le dosage des sulfamides tissulaires (application de la méthode de Paget). *Soc. des Sc. méd. de Montpellier*, 5 juin 1942.
34. M. JANBON, J. CHAPTAL, P. LAZERGES. — Fixation et rétention tissulaire d'un sulfathiodiazol, sulfamidoisopropyl thiodiazol (2254 R. P.). *Arch. de la Soc. des sc. de Montpellier et du Languedoc méd.*, 5 juin 1942.
35. J. MÉTROPOLITANSKI. — Comportement *in vivo* d'un dérivé sulfamidothiodiazolé (2254 R. P.). *Thèse de Montpellier*, 1942.
36. GOUGEROT et PEYRE. — Hypo-épinéphrie et dysinsulinisme (nouveau syndrome pluriglandulaire. *Soc. de biologie*, 14 nov. 1928.
37. VON KENNEL. — A propos des sulfamides. *Arztl. Verein. Munch.*, 16 juillet 1941. — *Med. Kl.*, n° 43, 1941, 1095.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	9
INTRODUCTION.....	11
PLAN GÉNÉRAL.....	12

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — A). Composition et propriétés chimiques du 2254 R. P.....	15
B). Travaux antérieurs.....	16
CHAPITRE II. — Application thérapeutique du 2254 R. P. :	
I. Posologie.....	19
II. Mode de prescription du 2254 R. P.....	21
III. La surveillance des sujets en traitement.....	23
IV. Les procédés de dosage.....	26

DEUXIÈME PARTIE

Application thérapeutique du 2254 R. P. aux fièvres typhoïdes et paratyphoïdes

CHAPITRE PREMIER. — Introduction.....	33
CHAPITRE II. — Rétrospective thérapeutique.....	35
CHAPITRE III. — Observations cliniques.....	40

CHAPITRE IV. — Les accidents thérapeutiques :

A). Observations.....	63
B). Interprétation clinique.....	83
C). Interprétation étiologique	87
D). — pathogénique.....	89

CHAPITRE V. — Conclusion de la seconde partie.....	95
--	----

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Introduction.....	103
---------------------------------------	-----

CHAPITRE II. — Applications thérapeutiques :

I. Affections rhino-pharyngées.....	105
II. — broncho-pulmonaires.....	107
Pneumopathie aiguës	108
Suppurations broncho-pulmonaires	114
III. Méningites purulentes	115
IV. Maladies éruptives : Scarlatine.....	119
V. Mélitococcies	121
VI. Affections urologiques.....	123
VII. Erysipèle	124

CHAPITRE III. — Conclusion de la troisième partie ...	126
---	-----

QUATRIEME PARTIE

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	129
BIBLIOGRAPHIE.....	135

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Essais thérapeutiques avec un
sulfamidothiodiazol (2254 R. P.), par
Jacques-Daniel Schaap.*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression

Montpellier, le 13 juin 1942.

Le Professeur,

M. JANBON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 15 juin 1942.

Le Recteur,

J. SARRAILH.

VU :

Montpellier, le 15 juin 1942.

Le Doyen,

G. GIRAUD.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

